Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

# ZUR STRUKTUR UND FUNKTION DER KANINCHENNIERE NACH ISCHÄMIE UND INFUSION VON HETEROLOGEM HÄMOGLOBIN

**Tierexperimenteller Beitrag zum akuten Nierenversagen nach Fehltransfusion**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
FRANK NEUMANN
aus Sindelfingen

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0042

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

# ZUR STRUKTUR UND FUNKTION DER KANINCHENNIERE NACH ISCHÄMIE UND INFUSION VON HETEROLOGEM HÄMOGLOBIN

**Tierexperimenteller Beitrag
zum akuten Nierenversagen nach Fehltransfusion**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
FRANK NEUMANN
aus Sindelfingen

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. H.– E. Hoffmeister |
| 1. Berichterstatter: | Priv.- Doz. Dr. H.– Chr. Burck |
| | (Professor Dr. K. Kochsiek) |
| 2. Berichterstatter: | Univ.- Doz. Dr. H. Fischbach |

Gedruckt bei H. – J. Köhler , 74 Tübingen , Neue Strasse 11

INHALTSVERZEICHNIS


I. EINLEITUNG ..... 1

II. METHODIK

1. Versuchsanordnung ..... 4
2. Warburgtechnik ..... 6
3. Serumgewinnung..... 8
4. Quantitative Haptoglobinbestimmung.. 8
5. Histologische Technik ..... 10
6. Histologie Index ..... 11

III. ERGEBNISSE

1. Morphologische Befunde..... 13
2. Histologie Index ..... 23
3. Nierengewichte und Wassergehalt..... 23
4. Blutserumwerte..... 25
5. Sauerstoffverbrauch der Niere..... 39

IV. DISKUSSION ..... 43

V. ZUSAMMENFASSUNG ..... 58

VI. LITERATURVERZEICHNIS ..... 61

## I. EINLEITUNG

Das akute Nierenversagen oder die sogenannte "Schockniere", d.h. die durch ein Schockgeschehen induzierte charakteristische Schädigung des Nierenparenchyms, ist beim Menschen durch eine Anurie oder Oligurie mit akutem Beginn und unbestimmter Dauer infolge einer Verminderung der glomerulären Filtration und/oder quantitativer Filtratrückresorption charakterisiert. Dies führt zu einer rasch fortschreitenden Azotämie und ohne Dialyse in schweren Fällen zu letaler Urämie. Die Letalität ist trotz Dialyse noch immer etwa 50% (BUCHBORN u. EDEL, 1968, EIGLER 1974).

Um letztlich das Bild einer Schockniere entstehen zu lassen, müssen gelegentlich mehrere, z.T. noch unbekannte Faktoren zusammentreffen. So weist ZOLLINGER (1952) auf die Kombinationswirkung von schockbedingter Hypoxie, Chromoproteidwirkung und anderer Eiweißspaltprodukte hin. Jeder dieser Faktoren soll für sich allein im Extremfall genügen, um die typischen Nierenveränderungen zu bewirken. In der überwiegenden Mehrzahl seiner Fälle scheint jedoch erst das Zusammentreffen von zwei oder mehreren Faktoren die Grundlage für die gesetzmäßig ablaufende Nierenläsion zu bilden. Seine Untersuchungen lassen das Krankheitsbild des akuten Nierenversagens bei Chromoproteidurie als eine Krankheit der Summationseffekte erscheinen. Wenn auch die Niere im Zentrum des ganzen Ablaufes zu stehen scheint, so darf daraus nicht auf ein isoliertes Organleiden geschlossen werden. Sie ist aufgrund ihrer Funktion besonders gefährdet. Aber auch Lunge und Leber werden durch Schock geschädigt.

Die klinische Bedeutung des Auftretens von freiem Hämoglobin bezw.Myoglobin im Rahmen eines Crush - Syndroms, ausgedehnter Verbrennungen, Transfusionen mit inkompatiblem Blut, septischer oder aseptischer Aborte, großer

chirurgischer Interventionen sowie der hämolytisch-urämischen Syndrome und der dabei zu beobachtende Schockzustand machen eine weitere Klärung erforderlich, da die Patienten an diesen Krankheiten im akuten Nierenversagen sterben. Je nach Grundleiden ist die Letalität bei dieser Form des Nierenversagens 20 - 80 %.

Die Pathogenese der Schockniere bietet nach wie vor Probleme. Einfache mechanistische Vorstellungen wie die Verlegung der Nierentubuli durch Hämoglobin- oder Myoglobinzylinder wurden längst verlassen (MINNAN 1923).

Die Vermutung, daß das Hämoglobin die Tubulusepithelien schädigen könne (LACOSTE u. BARROUX 1941, BAKER u.DAWES 1964, BATOLO u.Mitarb. 1964), wurde durch neuere Untersuchungen von KOSLOWSKI (1951), ZOLLINGER (1952), RABINER u.Mitarb.(1967), BURCK u. AUGST (1971), RELIHAN u.LITWIN (1972), AUGST (1972), BURCK u.Mitarb.(1975) und EICHNER (1976) in Frage gestellt. Denn alle diese Untersuchungen ergaben keinen Anhaltspunkt für eine direkte Nephrotoxizität der Chromoproteide. Schließlich wurde von vielen Autoren angenommen, daß die Anurie die unmittelbare Folge einer renalen arteriolären Vasokonstriktion im Sinne eines "Afferenzenspasmus" sei (REUBI 1956, KRAMER 1962).

Auch hiergegen gibt es methodische und theoretische Einwände. Zusammenfassend besteht aber in der Literatur Einigkeit darüber, daß an der Pathogenese des akuten Nierenversagens eine renale Mangeldurchblutung beteiligt ist (vergl. CARRIERE 1966, BUCHBORN u.EDEL 1968).

In früheren Untersuchungen des BURCK'schen Arbeitskreises war der Einfluß von Nierenstielabklemmungen, Dextran- oder Saccharoseinfusionen sowie von freiem Hämoglobin auf die Morphologie und den Sauerstoffverbrauch der Niere

im Warburgversuch geprüft worden ( BURCK 1967, BURCK u. BALTZER 1969, BURCK u.PETRUCH 1966, 1967 a, 1969, BURCK u. AUGST 1971, AUGST 1972, BURCK u. Mitarb. 1975, EICHNER 1976). Hier sollte nun geklärt werden ob und wieweit eine Kombination von Ischämie und freiem Hämoglobin tierexperimentell zu vergleichbaren strukturellen und funktionellen Veränderungen an der Niere führt. Dabei sollte die Kombinationstheorie von ZOLLINGER (1952) überprüft werden mit der Frage, welchen Stellenwert das Chromoproteid nach vorausgegangener Ischämie in der Pathogenese des akuten Nierenversagens einnimmt. Nachdem in den früheren Experimenten dieses Arbeitskreises gezeigt worden war, daß Hämoglobin alleine in einer Dosierung von 1,8 g/kg ein typisches akutes Nierenversagen beim Kaninchen auslösen kann, wird hier nun geprüft, ob bei einer in früheren Versuchen ineffektiven Dosis von 1,2g/kg und zusätzlicher Ischämie doch ein akutes Nierenversagen zu erzeugen ist, wie es nach den Vorstellungen der Kombinationstheorie von ZOLLINGER (1952) anzunehmen war.

## II. METHODIK

### 1. Versuchsordnung.

Die untersuchten 60 im Durchschnitt 3,5 bis 4,4 kg schweren männlichen Kaninchen waren bis zum Experiment mit Spezialtrockenfutter bei freiem Zutritt zum Trinkwasser ernährt worden. Den Kaninchen wurde vor Versuchsbeginn aus den Ohrvenen 5 ml Blut entnommen, um Ausgangswerte für die Laboruntersuchungen zu gewinnen. Anschließend wurden in Nembutalnarkose ( 5 - Aethyl - 5-1-Methyl-Buthyl-Barbitursäure 0,4 ml/kg Körpergewicht) durch mediane Laparotomie beide Nieren freigelegt und sorgfältig vom umgebenden Gewebe isoliert. Nach schonender Präparation des Nierenstiels wurde durch beidseitiges Anlegen einer Arterienklemme an die Aa. renales eine 15 min., 30 min. oder 45 min. dauernde Ischämieperiode bei provisorisch verschlossenem Abdomen erzeugt. Nach Abnahme der Nierenklemmen wurde eine 6 %ige stromafreie Hämoglobinlösung in wässriger Kochsalzlösung infundiert. Je nach Charge enthielt die nach BONHARD (1971) aus Menschenblut hergestellte stromafreie Hb-Lösung 0,6 bis 1,6 g/l Methämoglobin, an Natrium 63 bis 65 mval/l, an Kalium 1,8 bis 1,9 mval/l, an Chlorid 30 mval/l, an Bicarbonat 30 mval/l und 29 g/l Glucose (pH 7,4). Die infundierte Menge betrug 1,2 g Hb/kg, die Gesamtmenge des infundierten Hb schwankte entsprechend zwischen 3,5 und 4,5 g/Tier. Die Infusionsdauer lag zwischen 20 und 50 Minuten. Während dieser Zeit wurde das Abdomen mit doppelter Naht verschlossen. Neben unbehandelten Kontrollen für Warburgversuche waren die scheininfundierten Kontrolltiere derselben Operation unterworfen worden. Im Vergleich zur Hb-Infusion erhielten diese Vergleichstiere als"Scheininfusion "vergleichbare Volumina einer

0,9%igen Kochsalzlösung. Nach der Hb-Infusion*) und einer 2-tägigen Wiederdurchblutungsperiode im Wachzustand wurden die Tiere am 3.postoperativen Tag durch Genickschlag betäubt und aus den eröffneten Aa. carotides entblutet. Unmittelbar nach dem Tod wurden beide Nieren durch großen Abdominalschnitt entfernt, dekapsuliert, vom Gefäßstiel befreit und sofort gewogen. Der Quotient aus dem Gewicht beider Nieren und dem Körpergewicht dient als Gradmesser für eine Nierenvergrößerung durch Wasseraufnahme im Vergleich zu den Kontrolltieren. Als Gewicht einer Niere wurde die Hälfte der Summe beider Nierengewichte genommen.

Im Versuchsverlauf wurden folgende Gruppen gebildet:

| | | |
|---|---|---|
| 1. | unbehandelte Kontrollen | (n=10) |
| 2. | 15 min. Ischämie ohne Infusion | (n= 6) |
| 3. | 15 min. Ischämie mit Hb-Infusion | (n= 8) |
| 4. | 30 min. Ischämie mit NaCl-Infusion | (n= 8) |
| 5. | 30 min. Ischämie mit Hb-Infusion | (n= 8) |
| 6. | 45 min. Ischämie mit NaCl-Infusion | (n= 8) |
| 7. | 45 min. Ischämie mit Hb-Infusion | (n= 8) |

4 Tiere starben spontan vor der Zuteilung zu einer der Gruppen. 3 der Todesfälle waren eindeutig auf einen Narkosezwischenfall mit Atem-und Kreislaufstillstand zurückzuführen. 1 Tier starb durch Verletzung der A.renalis.

---

*Der Firma BIOTEST - Seruminstitut, Frankfurt, sei für die kostenlose Überlassung der gebrauchsfertigen Lösungen und die Unterstützung dieser Untersuchungen aufrichtig gedankt.

1 Kaninchen der Versuchsgruppe 7 erreichte nicht den 3. postoperativen Tag. Bei allen Tieren wurde am 2. postoperativen Tag aus den Ohrvenen, am 3. postoperativen Tag aus den Aa. carotides Blut zur Bestimmung von Harnstoff, Kreatinin, Haptoglobin, Serumeiweiß, Natrium, Kalium und Chlorid im Serum aufgefangen.

2. Warburgtechnik

In jeder Versuchsgruppe wurde der Sauerstoffverbrauch von Nierenschnitten nach BURCK u.PETRUCH (1967 b) im Warburgapparat gemessen. Die Nieren wurden sofort nach dem Tode der Tiere entnommen, dekapsuliert, in 5 mm dicke Scheiben zerlegt und in gekühltes Nährmedium (Krebs-III-Lösung) eingebracht (KREBS 1950). Für die histologische Untersuchung wurde ein Leberkeil entnommen und zusammen mit zwei 0,5 cm dicken Nierenschnitten in 10 %igem Formalin fixiert.

Um die Berechnung der Atmungsaktivität des incubierten Gewebes zu objektivieren, wurde der $O_2$ - Verbrauch auch auf das Trockengewicht der Nierenschnitte bezogen. Dazu wurden Präparate der Außenzone und der Rinde durch Scherenschlag mit einem mittleren Gewicht von 300 mg angefertigt und im Heißluftsterilisator bei $110^{\circ}$ C 24 Stunden lang getrocknet. Aus der Gewichtsdifferenz errechneten wir den prozentualen Wassergehalt.

Von den in Eis gekühltes Medium eingebrachten 3 - 5 mm dicken Horizontalscheiben kontrastierte die burgunderrote Außenzone deutlich gegen die blaßbraune Rinde (Nomenklatur nach PETER 1909).

Freihand nach DEUTSCH (1936) fertigte einer der drei Mitarbeiter wie bei allen früheren Versuchen (Lit.s. oben) 0,4 mm dicke Nierenschnitte an, nachdem durch Scherenschlag Rinde und Mark an der durch den Farbkontrast erkennbaren Grenze voneinander getrennt und die weiße Papille sowie anhaftende Arcuatagefäße am Innenstreifen abpräpariert worden waren (vergl. BURCK u. PETRUCH 1967 b). Nach sanftem Abtupfen auf Filterpapier (SCHLEICHER u.SCHÜLL Nr. 589) wurden jeweils 3 - 5 Außenzonen- oder Rindenschnitte in einem direkt anzeigenden Verfahren vom dritten Mitarbeiter auf 0,6 mg genau gewogen. Dabei lag das Feuchtgewicht der eingewogenen Schnitte zwischen 75 und 150 mg.

Der Sauerstoffverbrauch wurde mit Hilfe des Warburgapparates gemessen (Firma BRAUN S 85 G, 3,2 ml Krebs-III - Medium mit genau eingestelltem pH 7,4 und 318mosm; 0,2 ml 10 %ige KOH - Lösung mit Filterpapiergirlande im Zentralgefäß als $CO_2$ - Absorber, Schüttelfrequenz 100/min., Amplitude 2 cm, $O_2$ - Atmosphäre nach 2 Min. Durchflutungszeit, Ablesung nach 12 Min. Verlauf alle 10 Minuten)..

Vom Tode des Kaninchens bis zum Beginn des Schüttelns im Warburgapparat vergingen im Mittel 19 min., maximal 22 min. An Nierenrinden - und Außenzonenschnitten wurde der Verbrauch an $O_2$ getrennt in 10-minütigem Abstand verfolgt und die Resultate der jeweils ersten und zweiten Versuchshalbstunde zu einem $Q_{O_2}$ - Wert zusammengefaßt, da BURCK und PETRUCH (1967 b) gezeigt hatten, daß der $O_2$ - Verbrauch für eine solche Zeitspanne relativ konstant bleibt.

## 3. Serumgewinnung aus Kaninchenblut

Die spätere Bestimmung des Haptoglobins setzte eine einwandfreie und ohne Hämolyse gewonnene Blutprobe voraus. Um eine Zerstörung der Erythrozyten zu umgehen, wurden wegen der glatten Oberfläche nur Zentrifugenröhrchen aus Glas verwendet und nach Möglichkeit mechanische Alterationen in Form von fallenden Blutstropfen oder Schütteln der Proben streng vermieden.
Um das Risiko hämolytischer Seren weiter herabzusetzen, wurden jeweils getrennt 2 Röhrchen Blut abgenommen und für die Haptoglobinbestimmung immer das klarere Serum verwendet. Vor dem Zentrifugieren mußten die Blutproben mindestens eine Stunde gestanden haben, da sonst beim Zentrifugieren noch eine Hämolyse auftrat.

Die Seren wurden bei 1500 g 10 min. lang zentrifugiert, anschließend sofort die Seren vom Blutkuchen abpipettiert und bei - 18° C. eingefroren. Die Elektrolyte wurden mit einem Serumanalysator SM A 6 der Firma Technicon bestimmt.

## 4. Quantitative Haptoglobinbestimmung

Der Haptoglobinspiegel wurde nach JAYLE (1943) bestimmt und mit dem Gehalt einer Serumprobe zu Versuchsbeginn verglichen.
Entsprechend dem von NYMAN (1958) beschriebenen Vorgehen wird zu einer bestimmten Serummenge im Überschuß Pferdehämoglobin gegeben. Das nicht vom Hämoglobin gebundene freie Hämoglobin muß durch Jod inaktiviert werden. Die Peroxidaseaktivität des Haptoglobin - Hämoglobin - komplexes katalysiert folgende Reaktion:

$$C_2H_5OOH + 2J^- + 2\,H^+ \longrightarrow C_2H_5OH + J_2 + H_2O$$

Das freigesetzte Jod wird mit Stärkelösung als Indikator gegen Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung titriert.

$$J_2 + 2\ Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2\ NaJ + Na_2S_4O_6$$

Die Menge der verbrauchten Thiosulfatlösung ist direkt proportional der Haptoglobinkonzentration.

Reagenzien:

a. Die Lösung von Pferdehämoglobin in aqua.dest. 0,83 g/l
b. 0,1 n Kaliumjodidlösung
c. 0,1 n Acetatpuffer pH 4,4
d. 0,1 n Aethylhydroperoxyd (Fa. Ferroson,Malmö)
e. 0,1 n Jodlösung
f. 0,01 n Natriumthiosulfatlösung
g. Stärkelösung 20 g/l

Arbeitsgang:
Die Bestimmung wird im Wasserbad bei einer konstanten Temperatur von +32°C. durchgeführt.

In ein Reagenzglas werden nacheinander einpipettiert:

10 ml Puffer ( Lösung c )
1 ml Aethylhydroperoxyd ( Lösung d )
0,5 ml Jodlösung ( Lösung e ) in der Verdünnung 1:10

Der Inhalt des Reagenzglases wird sofort in einen Plastiktiegel gegeben, der schon folgende Lösungen enthält:

o,1 ml Pferdehämoglobin ( Lösung a )
0,02ml Serum
3,0 ml Kaliumjodid ( Lösung b )

4 Minuten und 15 Sekunden nach Mischung der Reaktionspartner werden 2 Tropfen Stärkelösung (Lösung g) zugefügt und nach weiteren 15 Sekunden wird Natriumthiosulfat (Lösung f ) bis zur Entfärbung titriert.
Der Titrationsvorgang muß innerhalb von 30 Sekunden abgeschlossen sein. Die Untersuchung einer Probe dauert 5 min. Es lassen sich jeweils 5 Bestimmungen (davon ein Leerwert) in einem Arbeitsgang von 12 min.Dauer durchführen.
Zur Ermittlung der Hämoglobinbindungskapazität(HbBC)wird für

jede Serie von 4 Bestimmungen ein Leerwert gemessen.
Für die Berechnung der HbBC aus dem Thiosulfatverbrauch führte JAYLE (1943) einen Faktor ein, der berücksichtigt, daß 0,05 ml Serum mit einem Haptoglobinindex von einer Einheit (=1HE) 1 ml 0,01 n Jod freisetzen.
Bei einer Serummenge von 0,02 ml muß die verbrauchte Thiosulfatmenge mit dem Faktor 2,5 multipliziert werden. Die Umrechnung von Haptoglobineinheiten auf mg% HbBC erfolgt durch Multiplikation mit dem Faktor 83 ( 1 HE = ca. 83 mg% HbBC ). Die Haptoglobinbindungskapazität eines Serums wird demnach in mg% ermittelt, indem man die verbrauchte Thiosulfatmenge mit dem Faktor 207 multipliziert.

Da die Aktivität des Haptoglobin-Hämoglobinkomplexes mit steigender Konzentration von freiem Jod abnimmt, besteht bei hohen Serumhaptoglobinspiegeln durch Freisetzung großer Jodmengen die Gefahr der Bestimmung zu niedriger Werte. Übersteigt daher der Thiosulfatverbrauch pro Analyse den Wert von 1,7 ml, muß der Ansatz mit verdünntem Serum wiederholt werden.

Die ermittelten Haptoglobinwerte entsprechen dem Mittel aus Mehrfachbestimmungen, bei hohen Haptoglobinspiegeln wurde eine entsprechende Serumverdünnung durchgeführt.

5. Histologische Technik:

Je eine Horizontalscheibe jeder Niere wurde in 10%igem Formalin fixiert, in Paraffin mit dem Einbettungsautomaten der Firma Autotechnicon eingebettet und anschließend nach Masson-Goldner gefärbt (vergl. BURCK 1973).

In semiquantitativer Auswertung wurde für die rechte und linke Niere getrennt das Vorhandensein von Nekrosen, Vakuolen, weiten Lichtungen, niedrigen Tubulusepithelien,

Hämoglobinzylindern, weiten Bowman'schen Kapselräumen und Zellschwellungen bewertet.
Die Untersuchung erfolgte getrennt für Rinde, Außenzone und Papille.
Es wurde folgende Gradeinteilung gewählt:

- Veränderungen nicht vorhanden
(+) Veränderungen in 1-2 Nephren pro Schnitt nachweisbar
\+ regelmäßiges, jedoch nur spärliches Vorkommen der Veränderungen.
++ regelmäßiges und ausgedehntes Vorkommen der Veränderungen, arealweise begrenzt.
+++ Veränderungen ubiquitär und intensiv im Schnitt nachweisbar, was bei Nekrosen mit totaler Rinden- oder Außenzonennekrose gleichzusetzen ist.

Die Leberschnitte wurden nach dem gleichen histologischen Verfahren bearbeitet und auf das Vorhandensein von Vakuolen, hypoxämischen Nekrosen und Kollapsstraßen untersucht.

6. Histologie - Index :

Um das Ausmaß der Schädigung auch graphisch einer übersichtlichen und vor allem direkt und zahlenmäßig vergleichbaren Auswertung zugänglich zu machen, wurde an die Auswertung nach obiger Gradeinteilung eine numerische Zusammenfassung der Serieneinzelergebnisse in Form eines Histologie - Indexes angeschlossen. Dabei wurden analog zur Gradeinteilung Schädigungspunkte von 0,5 Punkte bis 3,0 Punkte verteilt, wobei 0,5 Punkte der schwächsten und 3,0 Punkte der stärksten Schädigung entsprachen.
Aus der Gesamtsumme einer Serie wurde der Mittelwert gebildet und das Schädigungsniveau der reinen Kontrollen als "Leerwert" in Abzug gebracht.

## 7. Statistische Bearbeitung :

Die statistische Auswertung wurde bei abhängigen Stichproben nach dem Wilcoxontest und in allen anderen Fällen nach dem t - Test durchgeführt.
Die Berechnung geschah in Anlehnung an die wissenschaftlichen Tabellen Geigy (1950).

## III. Ergebnisse

### 1. Morphologische Befunde:

Makroskopisch fiel bei den abgeklemmten Nieren aller Versuchsgruppen auf, daß sie je nach Abklemmdauer leicht bis sehr stark vergrößert waren und bei der Entnahme aus ihrer Kapsel "heraussprangen". Die Oberfläche zeigte je nach dem Schweregrad der Veränderungen eine livide bis tief dunkel-burgunderrote Verfärbung; die Schnittflächen glänzten feucht.

Dabei waren die Nieren der Hb - infundierten Tiere im Unterschied zu den Kontroll-Tieren deutlich dunkler gefärbt und die Schnittfläche der vermehrt brüchigen Organe zeigten den in Abb. 2 erkennbaren Farbkontrast zwischen heller Rinde und düsterrotem Mark. Die Papillenspitzen verblieben grau-weiß.

Mikroskopisch fanden wir am 3. Versuchstage statt der postmortal engen sternförmigen Tubuluslichtungen mit hohem Epithel, wie es für normale Nieren typisch ist (Abb.7), bei allen behandelten Tieren mit Ausnahme der Gruppe 2 (15 min. Ischämie ohne Hb-Infusion) die für ein akutes Nierenversagen charakteristischen weiten offenen Lumina mit flachen Tubuluszellen. Die Abb.3, 4 und 5 zeigen typische Beispiele dieses Befundes bei Tieren mit 45 bezw. 30 min. Ischämie und anschließender Infusion von 1,2 gHb/kg oder 0,9% NaCl, wie es in dieser Ausprägung bisher bei Tierexperimenten einmalig ist. Daß diese weiten Lichtungen in fast allen Gruppen konstant, häufig und ausgeprägt vorkommen, läßt sich auch aus der Tab .1 entnehmen.
Auch die Gruppe 2 (15 min.Ischämie ohne Hb-Infusion) zeigt weite Lichtungen und gelegentlich eine geringfügige Vakuolisierung des Cytoplasma der Tubuluszellen.

| | | RINDE | | | | | AUßENZONE | | | | PAPILLE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tier Nr. | weite Lumina | Nekrosen | Vakuolen | Hb-Zylinder | weiter Kapselraum | weite Lumina | Nekrosen | Vakuolen | Hb-Zylinder | Hb-Zylinder |
| Gruppe 7:45min. Ischämie und Hb-Infusion | 17 | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | +++ |
| | 18 | ++ | + | ++ | ++ | + | ++ | +++ | | ++ | +++ |
| | 19 | | +++ | + | ++ | + | | +++ | + | ++ | +++ |
| | 20 | ++ | + | | +++ | | ++ | ++ | + | ++ | +++ |
| | 21 | +++ | ++ | + | + | + | ++ | + | + | ++ | +++ |
| | 23 | | +++ | | ++ | + | + | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 24 | + | +++ | | + | + | | +++ | | + | +++ |
| Gruppe 5:30min. Ischämie und Hb-Infusion | 1a | +++ | ++ | ++ | + | | +++ | ++ | + | ++ | ++ |
| | 3b | ++ | | ++ | + | + | ++ | + | ++ | ++ | ++ |
| | 4 | + | | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | + | ++ |
| | 5 | +++ | +++ | ++ | + | + | ++ | +++ | | ++ | ++ |
| | 8 | ++ | ++ | + | + | + | ++ | ++ | ++ | + | ++ |
| | 32 | ++ | + | + | + | + | | ++ | + | + | ++ |
| | 33 | + | | + | ++ | | | + | | ++ | + |
| | 34 | ++ | (+) | (+) | ++ | (+) | ++ | + | + | ++ | ++ |

Tab.1 Semiquantitative Auswer ung der morphologischen Nierenveränderungen von Gruppe 7 (45 min. Ischämie und Hb-Infusion) und Gruppe 5 (30 min.Ischämie und Hb-Infusion).
Histologie-Index von Gruppe 7: 131,0 Index pro Tier (um Kontrollen korrigiert): 15,97
Histologie-Index von Gruppe 5: 98,5 Index pro Tier (um Kontrollen korrigiert): 13,67

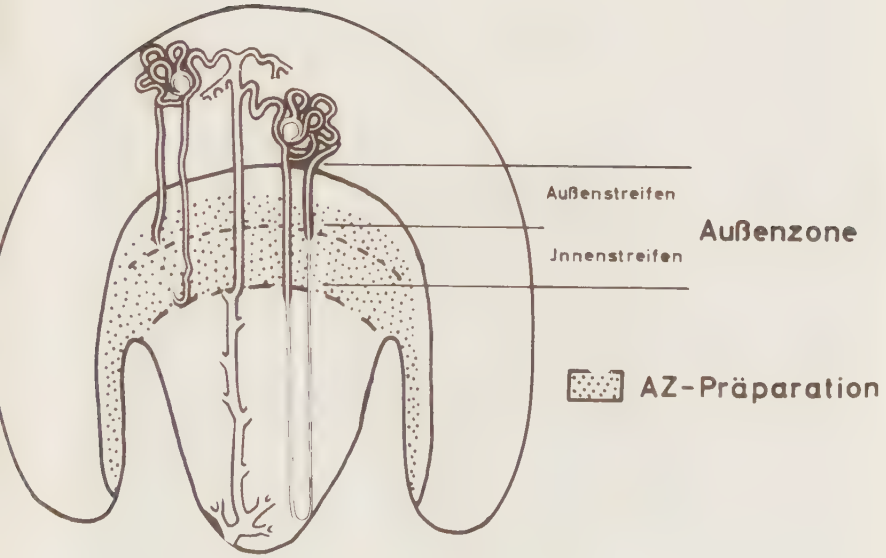


Abb.1 Schema des Horizontalschnitts einer Kaninchenniere mit Rinde, Außenzone und Papille. Das Schema verdeutlicht jene Nephron-Abschnitte, die in der Rinden- und Außenzonen-Präparation (punktierter Teil) der Warburg-Versuche enthalten sind.

Abb.2 Horizontalschnitt einer Kaninchenniere der Gruppe 7 (45 min.Ischämie und anschließende Infusion von 1,2 g Hb/kg KG): deutlicher Farbkontrast zwischen dunkelrotem Mark und der helleren Rinde mit Streifung.

Abb.3 Übersichtsaufnahme der Nieren nach 45 min.Ischämie und Infusion von 1,2 g Hb/kg: Nierenrindennekrose mit leukozytärer Infiltration im Cortex corticis und an der Mark/Rindengrenze (oben) und typische weite Tubuluslichtungen, Epithelnekrosen und Chromoproteidzylinder (unten) (Masson-Goldner, 64-fach, oben Tier 21, unten Tier 24).

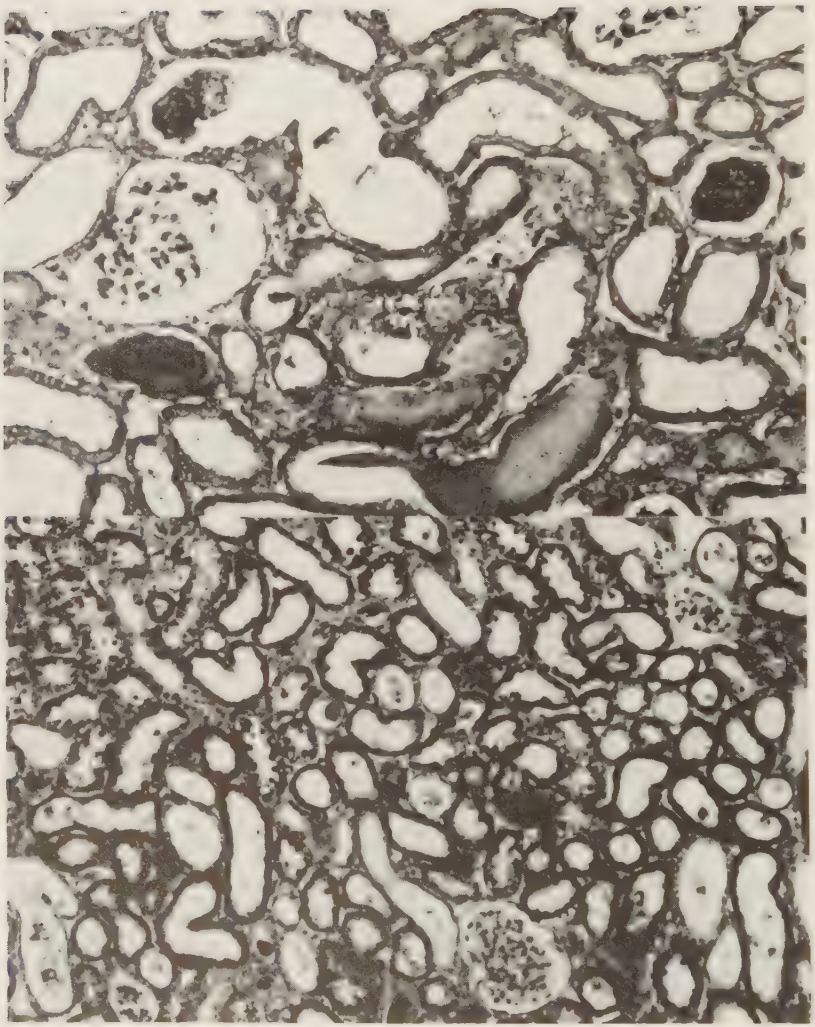

Abb.4 Nierenrinde nach 45 min.Ischämie und anschließender Infusion von 1,2 g Hb/kg (oben) bezw. der entsprechenden Menge o,9 %ig.NaCl (unten): als typische Zeichen des akuten Nierenversagens weite Tubuluslichtungen, weite Bowman'sche Kapselräume und Chromoproteidzylinder (Masson-Goldner, 250-fach, oben Tier 21, unten Tier 27).

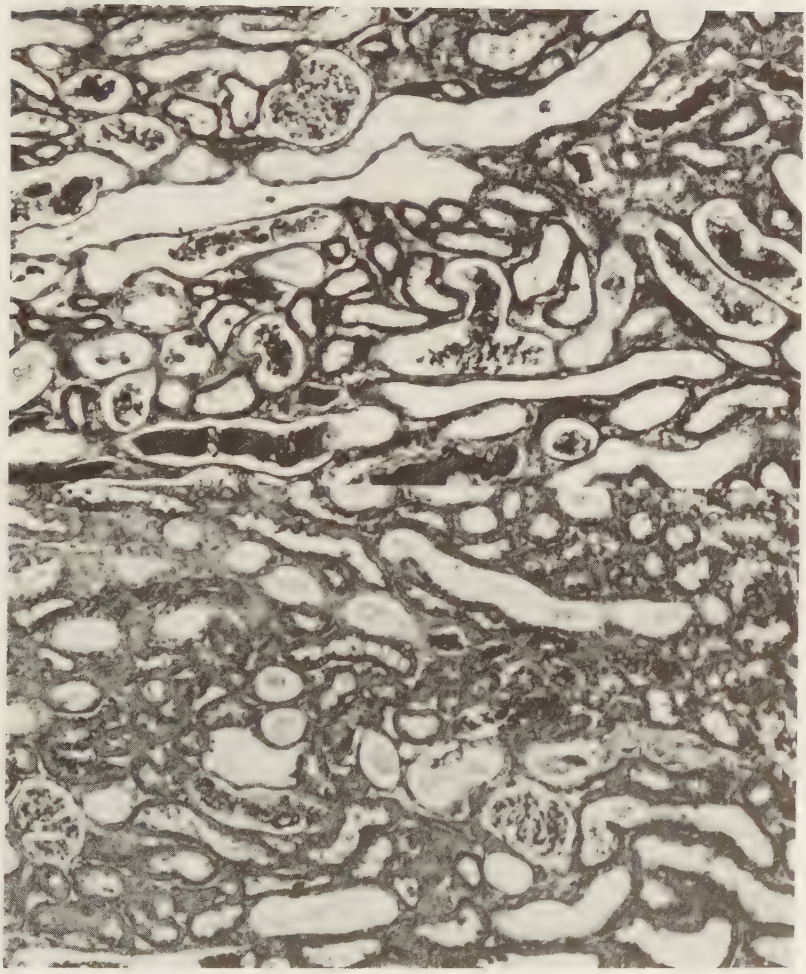

Abb.5 Nierenrinde nach 3omin.Ischämie und anschließender Infusion von 1,2 g Hb/kg (oben) bezw. der entsprechenden Menge 0,9 %ig. NaCl (unten): weite Tubuluslichtungen mit flachen Epithelien, Zellnekrosen, Chromoproteidzylinder Vakuolisierung (Masson-Goldner, 160-fach, oben Tier 16, unten Tier 12).

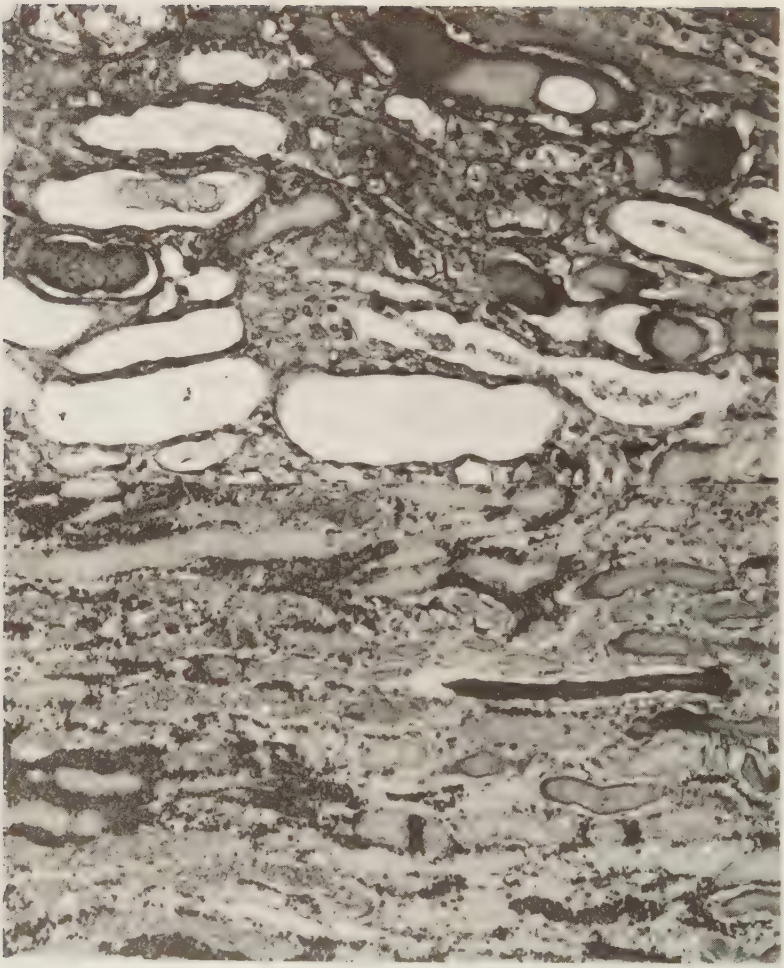

Abb. 6 Außenzone nach 45 min.Ischämie (oben bezw. 30 min.Ischämie (unten) und der Infusion von 1,2 g Hb/kg: enorme Erweiterung der Tubuluslichtungen bezw. vollständige Nekrose in den Henle'schen Schleifen sowie Chromoproteidzylinder (Masson-Goldner. 160-fach, oben Tier 42, unten Tier 1).

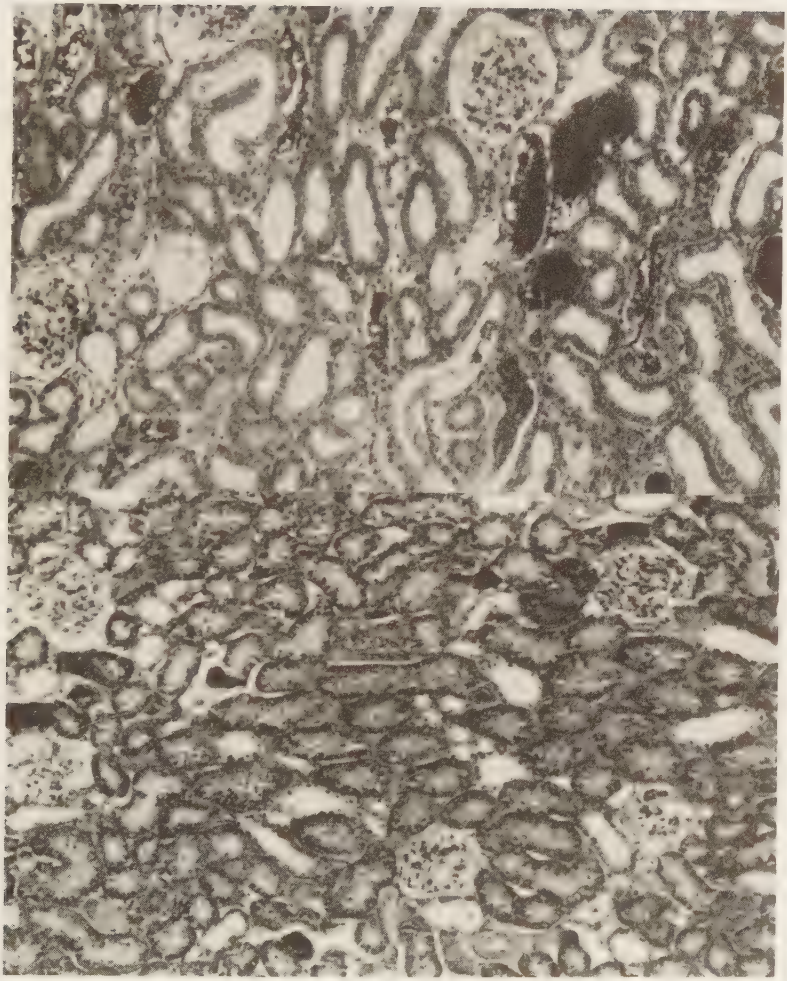

Abb. 7 Nierenrinde nach 15 min.Ischämie und 1,2 g Hb/kg mit weiten Tubuluslichtungen und Chromoproteidzylinder im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrolle (unten) (Masson-Goldner, 160-fach, oben Tier 21, unten Tier 56).

Außer den weiten Tubuluslichtungen waren auch andere Schädigungszeichen des akuten Nierenversagens in den einzelnen Gruppen erkennbar (Abb.5). Grade einer unterschiedlichen Ausprägung von Koagulationsnekrosen reichten von Einzelnekrosen bis zum Untergang ganzer Nephren-Gruppen, die dann große Nekroseherde bildeten (Abb.6). Im Extremfall enthielten ganze Nephrengruppen nur noch struktur- und kernlose Eiweißkondensate (vergl.ähnliche Befunde bei KABOTH 1965 und BURCK 1966),
Dabei waren die nekrotischen Nephren meist gruppenförmig angeordnet und arealartig über den gesamten Schnitt verteilt. In den einzelnen Gruppen sind die morphologischen Veränderungen unterschiedlich ausgebildet. Das Schädigungsausmaß war jeweils in der Gruppe der Hb - behandelten Tiere ausgeprägter als in der Vergleichsgruppe ohne Hb - Applikation und gleicher Abklemmdauer (Abb. 3-5). Nekrosen in Rinde und Außenzone, weite Lumina und Hämoglobinzylinder waren regelmäßig, zum Teil in allen Abschnitten und mit stärkster Intensität in Gruppe 7 ( 45 min. Ischämie und Hb - Infusion ) und in Gruppe 5 ( 30 min. Ischämie und Hb - Infusion)zu finden ( Tab. 1, Abb. 3, 4 und 5 ).

In diesen beiden Gruppen zeigte auch die Papille ein ausgesprochen buntes Bild von Chromoproteidzylindern. In Gruppe 6 (45 min. Ischämie ohne Hb) konnten Nekrosen regelmäßig, aber nur in spärlicher Verteilung nachgewiesen werden , dagegen waren weite Lumina und Hämoglobinzylinder sowohl in der Rinde als auch in der Außenzone in mittlerer Häufigkeit anzutreffen (Abb.3).
In Gruppe 3 ( 15 min.Ischämie und Hb - Infusion) waren alle typischen Veränderungen zwar regelmäßig, aber nur in spärlicher Ausprägung zu sehen (Abb.7).

Die Leber wurde bei allen Tieren befundet. Dabei konnte in keinem einzigen Fall eine streifenförmige Nekrose nach Art der "Kollapsstraßen" noch einzelne Leberzellen mit hypoxämischer Vakuolisierung gefunden werden, wie es BURCK, EICHNER und SEDLACZEK (1975) bei einer größeren Hb - Gabe (1,8 g/kg) ohne Nierenischämie an der Leber gesehen hatten.

2. Histologie - Index:

Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen sind in Abb.8 zusammengefaßt. Dabei sieht man, daß jeweils die Gruppen mit Hb - Infusion eine stärkere Nierenschädigung haben als er nur durch Ischämie erzeugt wurde.So schneiden Gruppe 7 (45 min. Ischämie und Hb - Infusion) mit einem Punkteindex von 16 und Gruppe 5 (30 min. Ischämie und Hb - Infusion) schlechter ab als die zugehörigen Kontrollen mit Ischämie ohne Hb - Infusion. Am wenigsten ist erwartungsgemäß die Gruppe 2 (15 min. Ischämie ohne Hb - Infusion) mit 4,3 Punkten betroffen.

3. Nierengewichte und Wassergehalt:

Das absolute Nierengewicht hat nur eine relative Bedeutung. Immerhin lag das mittlere Gewicht einer Niere bei den unbehandelten Kontrolltieren bei 9,3 $\pm$ 1,5 g signifikant unter den Gewichten aller Versuchstiere. Dies schwankte je nach Versuchsserie zwischen 11,3 $\pm$ 1,5 und 14,4 $\pm$ 1,5 g. Gegenüber dem absoluten Nierengewicht ist eine auf das Körpergewicht der Tiere bezogene Gewichtsangabe zuverlässiger. Als Nierengewichtsquotient wurde das Gewicht der rechten und linken Niere addiert und durch das Körpergewicht dividiert. Die Ergebnisse

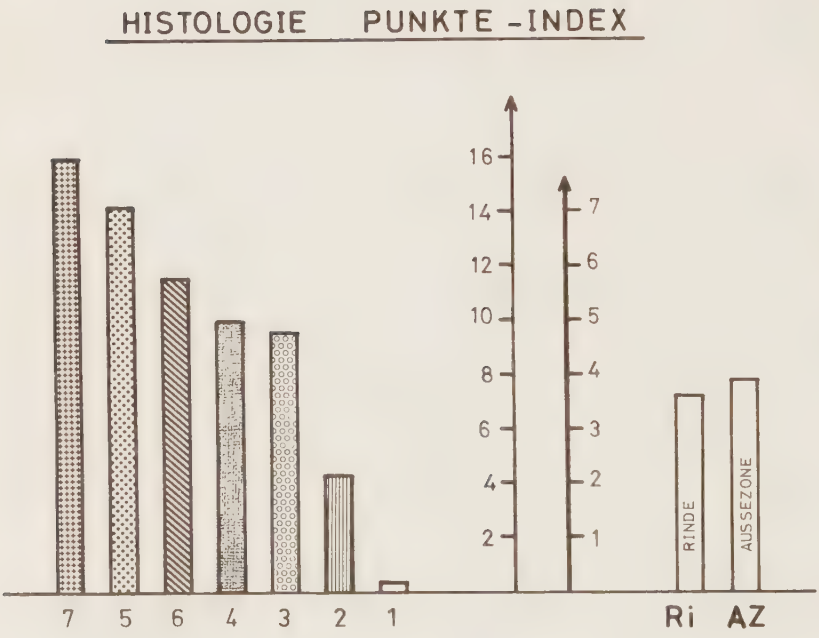


Abb.8 Dokumentation des Schädigungsgrades der Nieren durch den Histologie-Punkteindex bei Kontrollen (1), nach 15 min. Ischämie (2), 15 min. Ischämie und Hb-Infusion (3), nach 3o min. Ischämie (4), 45 min. Ischämie (6), sowie nach 30 min. Ischämie und Hb-Infusion (5) und nach 45 min. Ischämie und Hb-Infusion (7). Am Rande der Abb. stellen die beiden Säulen einen Mittelwert aus dem Punkte-Index der Rinde und Außenzone aller Versuchstiere dar, womit eine jeweils stärkere Schädigung der Außenzone gegenüber der Rinde geziegt wird.

sind in Abb.9 (links) zusammengefaßt. Dieser Nierengewichtsquotient beträgt bei Kontrollen 4,81±1,01 g/kg. Die bei allen Versuchen nachweisbare Zunahme dieses Quotienten spiegelt eine Wasserzunahme wider, die wie bei den histologischen Veränderungen bei den Tieren mit Ischämie und Hb - Infusion größer ist als mit Ischämie und Kochsalzinfusion.
Bei Gruppe 7 (45 min. Ischämie und Hb - Infusion ) ist er mit 7,16 ± 0,9 g/kg am höchsten (signifikante Zunahme). Ebenfalls signifikant erhöht sind die Werte für Gruppe 5 (30 min. Ischämie und Hb-Infusion) und Gruppe 3 ( 15 min. Ischämie und Hb-Infusion) mit jeweils 5,87 ± 1,85 g/kg sowie für Gruppe 4 (30 min. Ischämie und NaCl-Infusion ) mit 5,84 ± 1, 13 g/kg.

Die hiermit nachgewiesene Wasseraufnahme der Nieren kommt dagegen wegen der großen Streuung bei der Ermittlung des prozentualen Trockengewichts nicht zum Ausdruck (Abb.9 / rechts ). Der prozentuale Anteil des Trockengewichts der Nierenrinde und -außenzone zeigte weder eine signifikante Zu- noch Abnahme. Auch mit dem Schädigungsausmaß war keine Korrelation festzustellen. So fanden wir selbst bei den am stärksten geschädigten Nieren der Gruppe 7 ( 45 min. Ischämie und Hb-Infusion ) mit einem mittleren Wassergehalt von 79,17 % in der Außenzone und von 78, 68 % in der Rinde zwar eine Tendenz, jedoch keinen signifikanten Unterschied zu der Kontrollserie mit 82, 15 % in der Außenzone und 77,59 % in der Rinde.

4. Veränderungen der Blutserumwerte:

Die Ergebnisse der harnpflichtigen Stoffe im Serum sind in den Abb. 10 und 11 zusammengefaßt. In allen Versuchsgruppen, auch bei Tieren mit Ischämie und Infusion

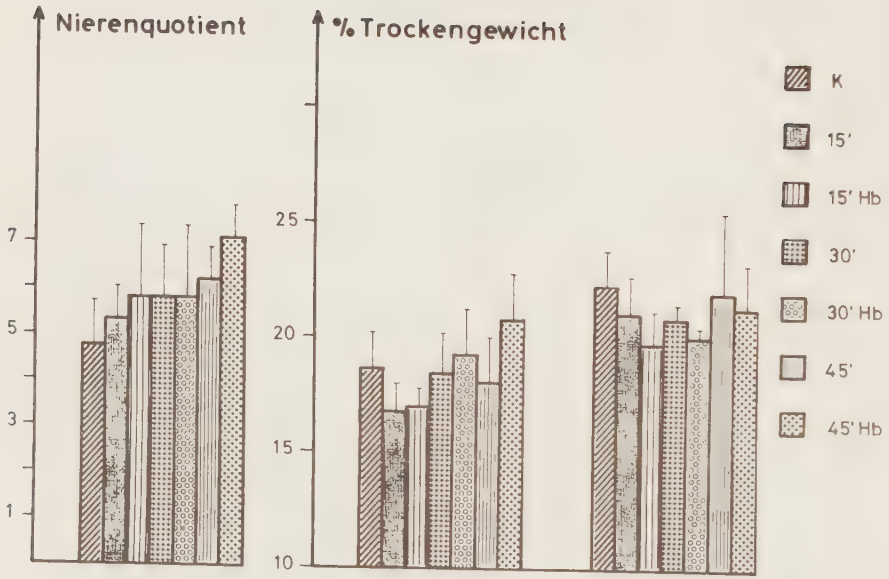


Abb.9 Änderungen im Wassergehalt der Nieren nach Ischämie und Hb-Infusion: Nierenquotient (g/kg) aus Gewicht beider Nieren und Körpergewicht (links) sowie Trockengewichtsanteile ( g% ) der Nierenrinden (mitte) und -außenzone (rechts) jeweils im Vergleich zu den Kontrollen (K). Die Minutenzahlen beziehen sich auf die Zeit der Ischämie. Hb-behandelte Gruppen (Hb) sind den Kontrollen mit Infusion der entsprechenden Menge o,9 %ig.NaCl-Lösung gegenübergestell

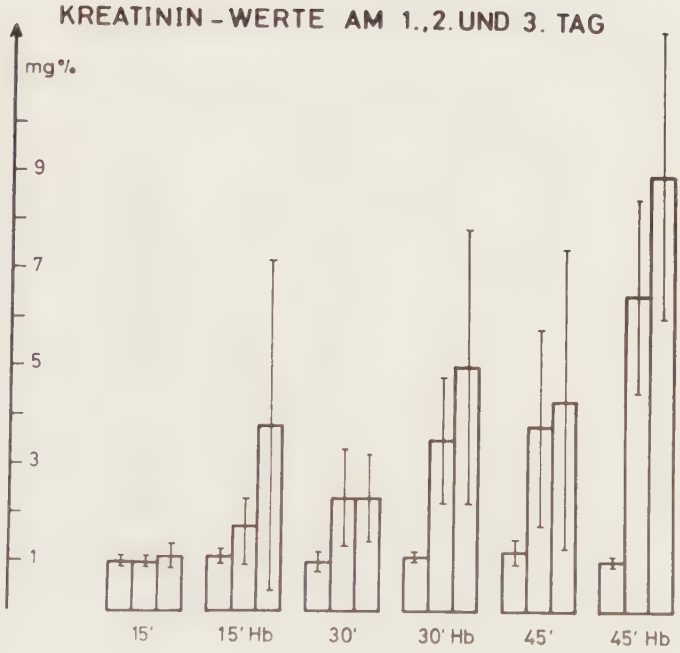


Abb. 10 Zunahme des Kreatinin i.S. vom Versuchsbeginn (jeweils linke Säule) bis zum 3.Versuchstag (jeweils rechte Säule) nach 15, 30 und 45 min.Nierenstielabklemmung und Hb- oder NaCl-Infusion.

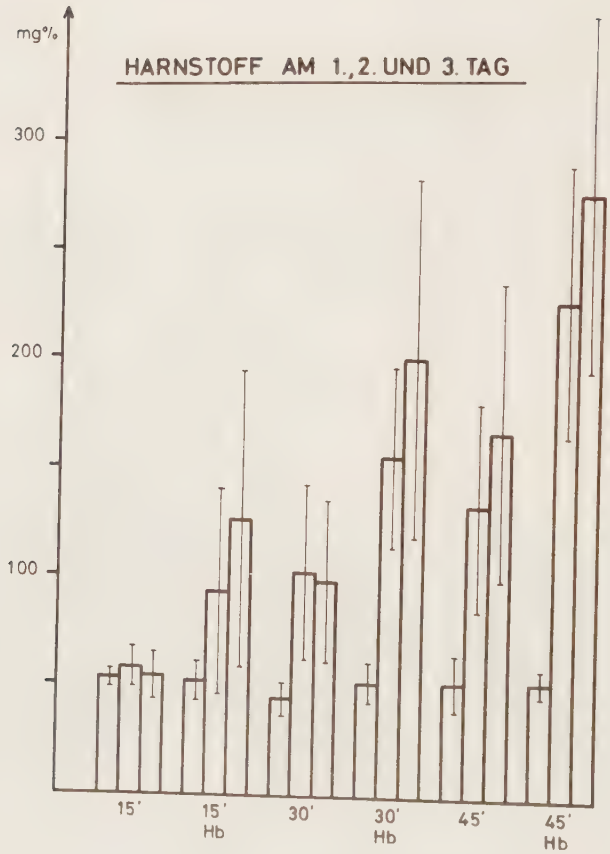


Abb. 11 Zunahme des Harnstoff i.S. vom Versuchsbeginn (jeweils linke Säule) bis zum 3.Versuchstag (rechte Säulen) nach 15, 30 und 45 min.Nierenstielabklemmung und Hb- oder NaCl-Infusion.

von Kochsalzlösung kam es zu einem signifikanten Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Dabei bestand die bekannte Korrelation der Werte für beide harnpflichtige Substanzen. Innerhalb der Versuchsgruppen und Tagesprofile bestand gute Übereinstimmung. Besonders hohe Werte fanden wir erwartungsgemäß in Gruppe 7 mit 45 min. Ischämie und Gruppe 6 mit 30 min. Ischämie und jeweils nachfolgender Hb - Infusion, wobei bei einzelnen Tieren Spitzenwerte von 290 mg% Harnstoff und 10 mg% Kreatinin erreicht wurden.

In Gruppe 7 stieg der Harnstoff vom 1. auf den 3. Tag im Mittel um 221 mg%, das Kreatinin um 8,0 mg% an.

Bei Gruppe 4 mit 30 min. Ischämie ohne Hb - Infusion lagen die entsprechenden Werte bei 147 mg% Harnstoff und 3,95 mg% Kreatinin. Mit 114 mg% Harnstoff-Anstieg und 2,0 mg% Kreatininanstieg für Gruppe 6 mit 45 min. Ischämie ohne Hb - Infusion und 44 mg% Harnstoff- und 1,2 mg% Kreatininanstieg für Gruppe 4 mit 30 min. Abklemmzeit ohne Hb - Infusion blieben diese beiden Serien wie auch die übrigen nur mit Kochsalzlösung infundierten Tiere unter den Retentionswerten der jeweiligen Vergleichsgruppen mit Hb - Infusion.

Der Hauptanstieg von Harnstoff und Kreatinin erfolgte vom 1. auf den 2. postoperativen Tag. Der Anstieg vom 2. zum 3. postoperativen Tag war geringer. Nur bei den Tieren mit nur 15 min. Nierenischämie ohne Hb - Infusion war kein signifikanter Anstieg der Retentionswerte zu sehen.

Ein Vergleich des Anstiegs von Harnstoff im Serum als Laborparameter für die Nierenschädigung mit dem Punkteindex der histologischen Schädigung (Abb.12) zeigt eine

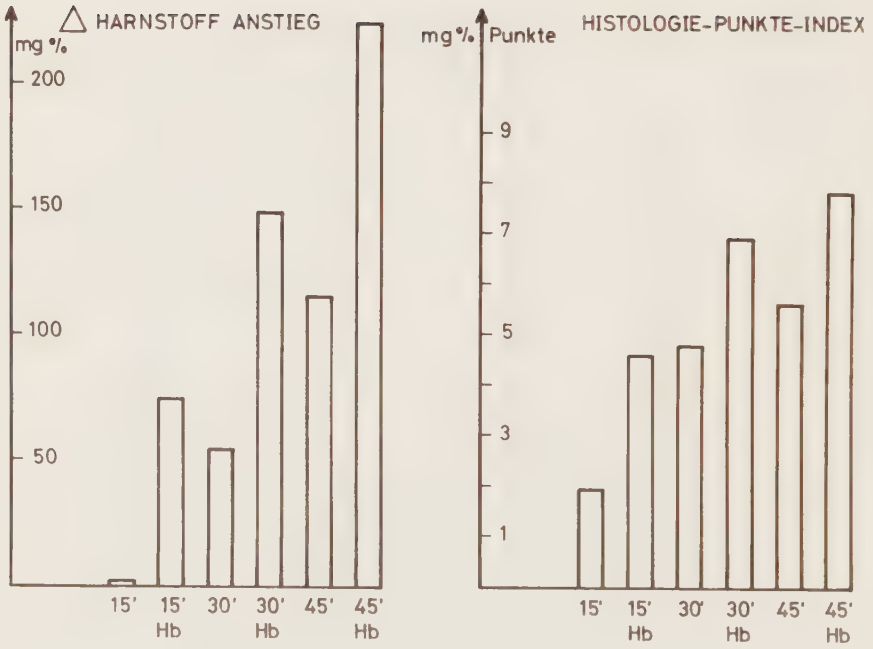


Abb. 12 Vergleich der Harnstoffzunahme i.S. mit dem histologischen Schädigungsgrad entsprechend dem Punkte-Index.

gute Übereinstimmung. Gruppen mit geringer Harnstoffzunahme haben einen niedrigen Punkteindex und hohe Harnstoffwerte gehen mit schweren morphologischen Veränderungen einher.

In keiner der Versuchsserien fand ein anhaltender Kaliumverlust statt ( Abb. 13 ).
Der geringfügige Abfall in den Serumproben des 2. postoperativen Tages ist nicht signifikant. Am 3. postoperativen Tag stiegen die K - Werte in allen Versuchsgruppen signifikant an ( Abb. 13 ).

Am eindruckvollsten zeigte sich dieses Verhalten mit 7, 72 mval/l am 3. Tag in der Gruppe der 15 min. abgeklemmten und zusätzlich Hb - infundierten Tiere. Hier wurde im Mittel ein Wert von 7,27 mval/l erreicht. Bei einem einzigen Versuchstier aus dieser Gruppe stieg das Kalium auf 8, 2 mval/l an. Dagegen erreichte am 3. postoperativen Tag die Gruppe 4 mit 30 min. Ischämie und Scheininfusion nur einen Mittelwert von 5, 98 mval/l.
Statistisch signifikante Abweichungen wurden beim Natriumgehalt des Serum nicht gefunden. Deswegen halten wir die Unterschiede im wesentlichen für rein methodisch bedingt ( Abb. 14 ) . Die höchsten Werte mit 158 mval/l wurden in der Gruppe der Tiere mit der kürzesten Abklemmdauer ( 15 min. ) und ohne Zusatzbehandlung gefunden. Die niedrigsten Werte lagen mit 144 mval/l in Gruppe 7 ( 45 min. Ischämie mit Hb - Infusion ). Die Ergebnisse einzelner Versuchs-

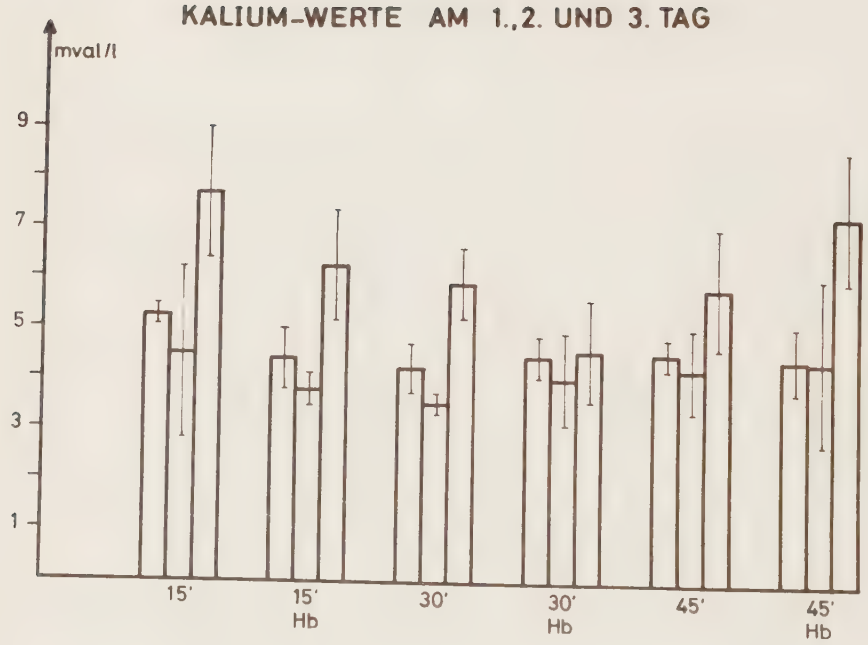


Abb. 13 Serum-Kaliumgehalt am 1. (jeweils linke Säule) 2. und 3.Versuchstage (jeweils linke Säule) nach 15 min., 3o min. und 45 min. Ischämie jeweils mit Hb-Infusion (Hb) und nach Kochsalzinfusion (ohne Symbol).

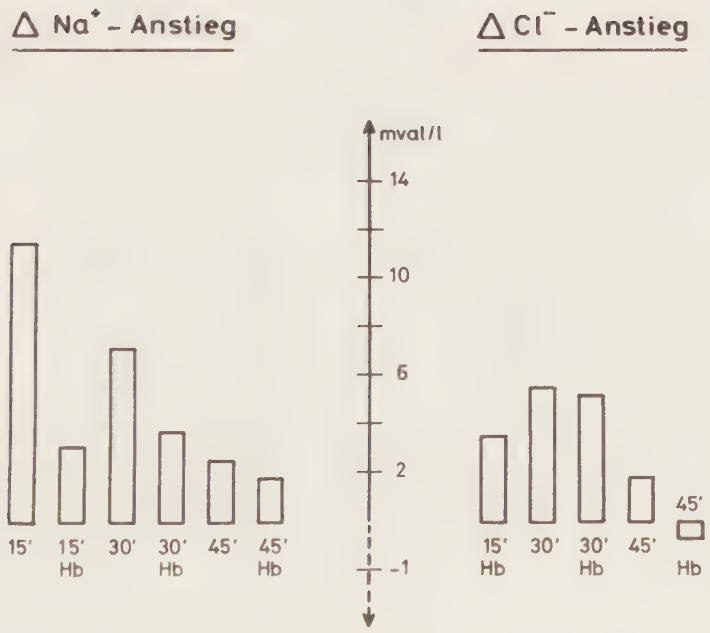


Abb. 14 Änderungen des $Na^+$- und Cl'-Gehaltes i.S. nach 15 min., 30 min. und 45 min. Ischämie und Hb-Infusion (Hb) oder Kochsalz-Infusion (kein Symbol). Die Änderung bezieht sich auf den Wert vor Versuchsbeginn im Vergleich zum 3.Versuchstag.

tiere lagen mit ihren Werten sehr weit vom Mittelwert entfernt, so daß die Standartabweichungen groß sind. Die Natriumwerte der Hb - behandelten Tiere liegen immer signifikant unter den Werten der scheininfundierten Tiere der jeweiligen Vergleichsgruppen. Dies ist wahrscheinlich die Folge des geringeren Natriumgehaltes der Hb - Lösung im Vergleich zu 0,9 %iger NaCl - Lösung.

Die Änderungem im Serumchloridgehalt sind in Abb.14 zusammengefaßt. Ein signifikanter Anstieg um 6 mval/l ist nur in der Gruppe 4 und 5 zu sehen ( 30 min. Ischämie mit und ohne Hb - Infusion ). Insgesamt besteht keine Korrelation zum Schädigungsausmaß.

Es ergaben sich in keiner Versuchsgruppe signifikante Veränderungen des Serumeiweißspiegels. Die Werte schwankten zwischen 6,7 $\pm$ 0,4 g% und 5, 6 $\pm$ 0, 2 g% mit einer Tendenz zu einem geringfügigen Abfall am 2. postoperativen Tag.

Der Haptoglobinspiegel wurde am 2. und 3. postoperativen Tag bestimmt und mit einer Serumprobe vor Versuchsbeginn verglichen und ist in den Abb. 15 und 16 sowie in der Tab. 2 dargestellt. Es zeigte sich in allen Versuchsgruppen ein deutlicher Anstieg des Haptoglobinspiegels am 2. und 3. Versuchstag. Da die zweite Serumprobe erst 24 Stunden nach Operation und Infusion abgenommen wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, ob nicht 6 - 8 Stunden post-

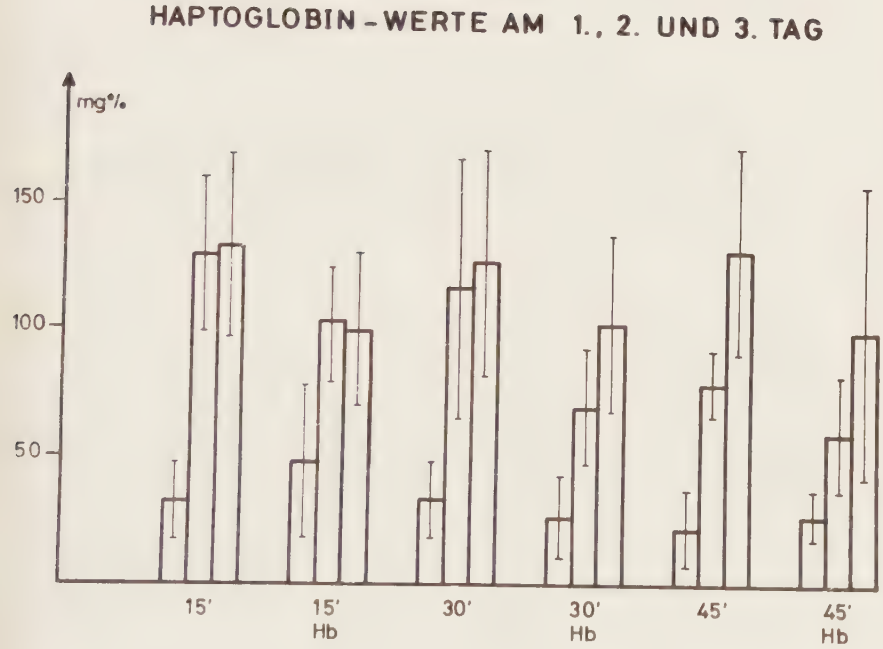


Abb. 15 Haptoglobingehalt im Kaninchenserum jeweils vor Versuchsbeginn (linke Säulen) sowie am 2. und 3.Versuchstag (rechte Säulen) nach 15 min., 30 min. und 45 min.Ischämie sowie Hb-Infusion (Hb) von 1,2 g Hb/kg oder Kochsalz-Infusion (ohne Symbol).

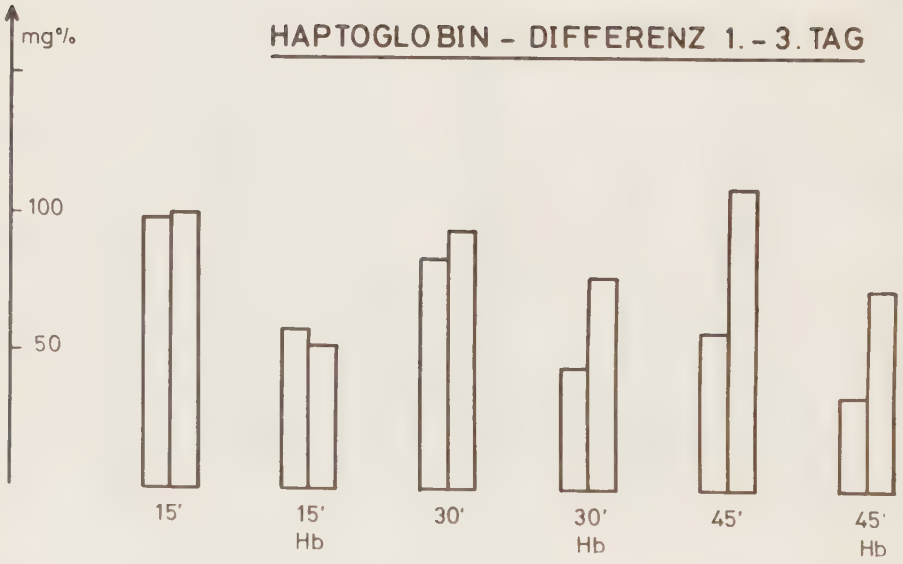


Abb. 16 Zunahme des Haptoglobingehaltes am 2. und 3.Versuchstage unter Bezug auf den Wert zu Versuchsbeginn.

operativ ein Haptoglobinabfall stattgefunden hat, wie es EICHNER (1976) beschrieben hat oder ob es sich sogar um einen kontinuierlichen Anstieg mit Gipfelwerten am 3. Tag handelt.

In den Versuchen von EICHNER (1976) erreichte die Haptoglobinkonzentration ihr Minimum im Serum nach 6 Stunden und stieg dann langsam an und erreichte am 3. Tag ein Maximum. Gleicherweise finden wir hier am 3. Tag die höchsten Werte (vergl. Tab. 2 ). Die Ausgangswerte im Serum des ersten Tages vor Versuchsbeginn, die wir als Kontrollwerte ansehen, schwankten zwischen 22,2 und 48,9 mg% ( Mittelwert 32, 4 $\pm$ 21, 5 mg% ). Den höchsten Wert am 3. Versuchstag erreicht 136 mg% gerade eine Gruppe ohne Hb - Infusion und 15 min. Nierenischämie. Das entspricht einem Anstieg von 104 mg% oder um 351 % des Ausgangswertes. Dann folgt ebenfalls mit Gruppe 6 eine scheininfundierte Gruppe mit einem Anstieg auf 132 mg%, was einem Anstieg um 550 % entspricht. Dennoch lag der höchste Einzelwert mit 223 mg% bei einem Ausgangswert von 28 mg% bei einem Tier mit 45 min. Ischämie und Hb - Gabe ( Gruppe 7 ). Der Haptoglobinanstieg betrug in diesem Fall 194 mg% . Der Vergleich der Hb - behandelten Tiere mit den scheininfundierten Gruppen gleicher Abklemmdauer in Tab. 2 zeigt, daß die Haptoglobinwerte der Hb - behandelten Tiere am 2. und 3. Tag signifikant niedriger als bei den entsprechenden Kontrollen lagen.

Da die Haptoglobinwerte für alle Gruppen am 1. Versuchstag im Mittel gleich waren, beträgt die Differenz in der 15 - Minuten - Abklemmgruppe 42 mg%, in der 30 - Minuten - Abklemmgruppe 39 mg% und in der 45 - Minuten - Abklemmgruppe 27 mg%.
Am 3. postoperativen Tag lagen die Hb - behandelten Tiere mit ihren Haptoglobinwerten jeweils um 52 mg%, 17 mg% und 37 mg% unter den Werten der direkten Vergleichsgruppe mit Scheininfusion.

Tab.2 Zusammenstellung der Mittelwerte für Haptoglobin i.S. bei den verschiedenen Kaninchengruppen ( in mg%).

| | Gruppe 2<br>15 min.Ischämie<br>u.Kochsalzinf. | Gruppe 4<br>30 min.Ischämie<br>u.Kochsalzinf. | Gruppe 6<br>45 min.Ischämie<br>u.Kochsalzinf. |
|---|---|---|---|
| Start | 32,0±15,9 | 33,4±15,7 | 22,2±16,2 |
| 2.Tag | 130,6±31,4 | 117,0±58,6 | 79,8±18,6 |
| 3.Tag | 136,6±37,5 | 127,9±46,7 | 133,0±41,4 |
| | Gruppe 3<br>15 min.Ischämie<br>u.Hb-Infusion | Gruppe 5<br>30 min.Ischämie<br>u.Hb-Infusion | Gruppe 7<br>45 min.Ischämie<br>u.Hb-Infusion |
| Start | 48,8±31,8 | 26,3±16,3 | 27,1±10,9 |
| 2.Tag | 104,5±26,7 | 70,3±23,8 | 60,2±27,9 |
| 3.Tag | 100,7±30,9 | 1o3,4±35,9 | 100,6±59,5 |

5. Sauerstoffverbrauch der Niere :

Grundsätzlich lagen die Ergebnisse der Gewebsatmung aller Versuchsgruppen für die Rinde und die Außenzone in der 2. Versuchshalbstunde unter denen der 1. Versuchshalbstunde ( vergl. Abb.17 und 18 ). Der mittlere Sauerstoffverbrauch war bei Kontrolltieren bezogen auf das Trockengewicht mit 1 298 $/ul\ O_2 \times mg^{-1} \times$ Stunde $^{-1}$ in der Außenzone und 243,7 $/ul\ O_2 \times mg^{-1} \times$ Stunde$^{-1}$ bei Bezug auf das Feuchtgewicht am höchsten.

Der Sauerstoffverbrauch der Hb - behandelten Tiere lag immer unter den Werten der mit NaCl - Lösung scheininfundierten Vergleichstiere. Allerdings findet sich mit der Gruppe 3 eine geringfügige Ausnahme, die als Folge eines Tieres mit extrem abweichenden Werten anzusehen ist. Die Differenz im Sauerstoffverbrauch zwischen Hb - behandelten Tieren und denen mit Scheininfusion hängt von der Abklemmdauer ab: Je länger die Dauer der Zirkulationsunterbrechung ist, desto stärker nimmt die Atmungsaktivität in der Gruppe der Hb - behandelten Tiere im Vergleich zu den scheininfundierten ab. Dies wird in Abb. 17 und 18 deutlich, wobei der etwas verkürzte Maßstab zu berücksichtigen ist.

Bei Berechnung über das Feuchtgewicht des Gewebes trat bei den am stärksten geschädigten Nieren, nämlich der Gruppe 7 mit 45 min. Ischämie und Hb - Infusion für die Außenzone in der 1. Versuchshalbstunde ein Atmungsverlust von 33,5 %, in der Rinde von 35,8 % ein gegenüber den unbehandelten Kontrollen. In der 2. Versuchshalbstunde waren die entsprechenden Abnahmen für die Außenzone 34,1 % und für die Rinde 33,3 %. Bezieht man dagegen den Sauerstoffverbrauch auf das Trockengewicht der

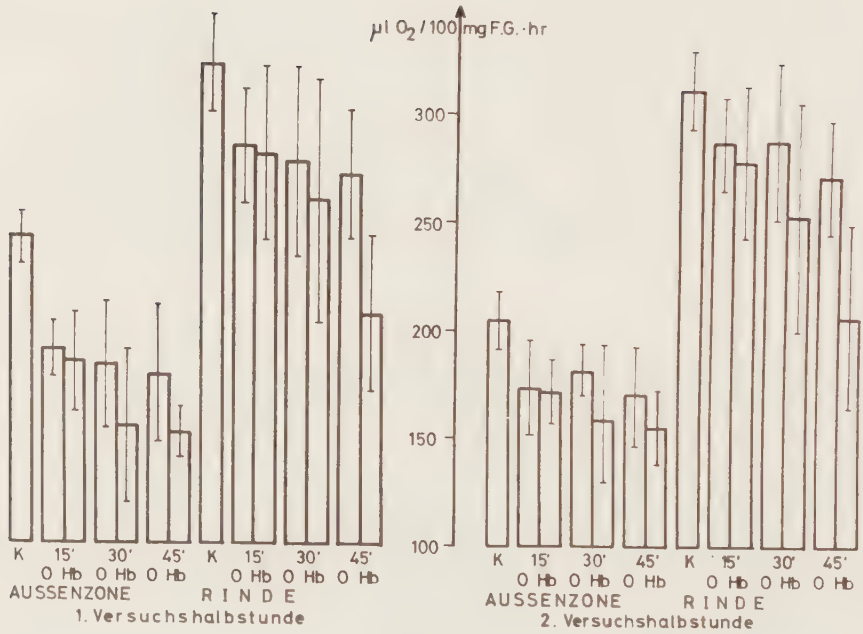


Abb. 17 Sauerstoffverbrauch der Nierenrinde und -außenzone (bezogen auf das Feutgewicht) nach 15 min., 30 min. und 45 min. Ischämie und Hb-Infusion (Hb) oder Kochsalzinfusion (O) im Vergleich zu Kontrollen (K). Man beachte den verkürzten Maßstab.

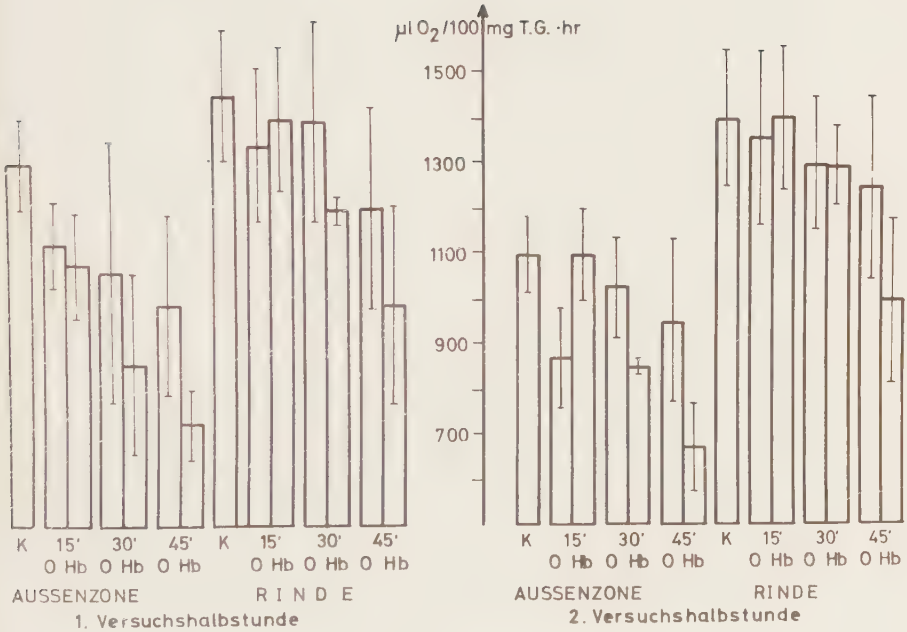


Abb. 18 Sauerstoffverbrauch der Nierenrinde und -außenzone (bezogen auf das Trockengewicht) nach 15 min., 30 min. und 45 min.Ischämie sowie einer Hb-Infusion zu 1,2 g Hb/kg (Hb) oder einer Kochsalzinfusion (O) und bei Kontrolltieren ohne Behandlung (K). (verkürzter Maßstab).

Schnitte, dann trat in der 1. Versuchshalbstunde für die Außenzone in dieser Gruppe sogar ein Atmungsverlust von 43,5 % und für die Rinde von 31,9 % ein. Der entsprechende Abfall in der 2. Versuchshalbstunde war 31, 2 % für die Außenzone und 28,5 % für die Rinde. Alle übrigen Versuchsgruppen bewegen sich zwischen den Kontrollen und dieser extremen Atmungseinschränkung.

## IV. D I S K U S S I O N

Obwohl zahlreiche ätiologische Faktoren in der Entstehung eines akuten Nierenversagens sowie Definition, Klinik und Verlauf bekannt sind, ist man in der Klärung der Pathogenese des akuten Nierenversagens im allgemeinen und bei Haemolyse im besonderen noch zu keinem einheitlichen Ergebnis gekommen. Von BUCHBORN u. EDEL (1968) wurde die Entwicklung des akuten Nierenversagens nach Fehltransfusion von inkompatiblem Blut mit allen klinischen und laborchemischen Charakteristika zusammengefaßt. Dabei gilt als gesichert, daß die intravasale Haemolyse akut zu einer schweren Niereninsuffizienz führt. Ungeklärt ist jedoch bisher, ob freies Hämoglobin selbst nephrotoxisch ist oder ob es über einen unbekannten Pathomechanismus durch einen Schock ein akutes Nierenversagen auslöst. Weiterhin ist bisher unbekannt, ob für die Wirkung des Hämoglobin an der Niere bei Hämo- oder Myolyse auch quantitative Probleme eine Rolle spielen. Auch über eine Wechselwirkung zwischen Hämo- und Myolyse ist nichts bekannt. Die meisten Autoren sind sich wenigstens darin einig, daß das Nierenversagen als Folgekrankheit einer Hämolyse die entscheidende Bedeutung hat.

Nachdem die PONFICK'sche Verstopfungstheorie (1875), nach der das Nierenversagen die Folge von verschließenden Tubuluszylindern sei, allgemein verlassen ist (SCHUBERT 1968), messen alle Vorstellungen des akuten Nierenversagens ursächlich einer renalen Minderdurchblutung die größte Bedeutung zu. Theoretisch hatten bereits BORST (1917) u. BREDAUER (1920) eine verminderte Nierendurchblutung als Ursache der Anurie diskutiert. Jedoch die erstmals im Jahre 1947 von der Arbeitsgruppe TRUETA's

beschriebenen Beobachtungen einer Verlagerung der Nierenrindendurchblutung zugunsten des Markes legten die Grundlage für die späteren Experimente zur Frage der Rolle der Nierendurchblutung am Nierenversagen. So sprachen in diesem Sinne die Ergebnisse der Tierexperimente von HERDMAN u. JACO (1950), die nach Einengung der Nierenarterien Epithelnekrosen der äußeren Rinden- und inneren Markzone gesehen hatten. Sie lehnten jedoch eine Ähnlichkeit mit den bereits vorher von BEALL u.Mitarb. (1941) sowie von BYWATERS u. BEALL (1941) beobachteten Crush-Nieren ab, da die durch Ligatur gesetzten Nekrosen im proximalen Tubulus, bei den Crush-Nieren jedoch im unteren Nephronabschnitt beobachtet wurden.

Während im Zusammenhang mit Blutverlusten, Traumen und Schock eine Abnahme der Nierendurchblutung immer plausibel und experimentell reproduzierbar war, fehlte die pathogenetische Verknüpfung zwischen Hämolyse und Durchblutungsdrosselung. Nach SARRE u. MÖNCH (1951) kann eine renale Vasokonstriktion jedoch auch neural ausgelöst sein. So hat KOSLOWSKI (1951) einen Nierengefäßspasmus nach Hämo- und Myolyse experimentell wahrscheinlich gemacht. Aufgrund der Untersuchungen von ZOLLINGER (1952) bestand ausreichender Grund für die Annahme, daß an der Anurie nach Hämo- und Myolyse eine Nierendurchblutungsdrosselung entscheidend beteiligt ist. Allerdings ist mit unterschiedlichen Methoden und unterschiedlichen Versuchsbedingungen die zur Nierenschädigung notwendige Ischämiezeit nicht eindeutig festzulegen. Nach HESSE (1934) kommt es durch 25 Minuten lange Minderdurchblutung zur Nierenschädigung, während ZOLLINGER (1952,1956) beim Kaninchen beide Nierenarterien bis 45 Minuten ohne faßbaren Schaden für das Nierenparenchym abklemmen konnte.

Nach den grundlegenden auflicht-mikroskopischen Tierexperimenten von WALTHER (1968) galt für die Rattenniere, daß eine Ischaemie der Nieren von 30 - 60 Minuten allein nicht ausreicht, um ein Nierenversagen auszulösen. Dagegen sterben die Tiere nach 90 - 120 Minuten langer Nierenminderdurchblutung an einer Urämie. WALTHER (1968) weist jedoch ausdrücklich darauf hin, daß die Toleranz der Niere gegenüber der ausschließlichen Ischämie anders ist als im Falle einer CRUSH-Verletzung. Beim Zusammentreffen von Ischämie und Hämo- Myolyse können bereits kürzere Ischämiezeiten ein Nierenversagen zur Folge haben.

Offensichtlich bestehen in der Toleranz der Niere gegenüber einer Minderdurchblutung auch Speziesunterschiede. So haben BURCK u. PETRUCH (1967) an Kaninchennieren gezeigt, daß bereits eine Ischämie von 20 Minuten die typischen morphologischen und funktionellen Zeichen eines akuten Nierenversagens hervorruft. Allerdings wählen die meisten Arbeitsgruppen in der Regel längere Ischämiezeiten. Aufgrund der hier vorgelegten Ergebnisse muß für die Kaninchenniere die kritische Abklemmdauer bereits mit 15 Minuten angegeben werden. Denn bei allen längeren Abklemmzeiten konnten wir auch ohne zusätzliche Hämoglobinämie in jedem Fall eine funktionelle und morphologische Schädigung der Nieren nachweisen. Lediglich nach einer Abklemmdauer von 15 Minuten blieben der Kreatin- und Harnstoffspiegel im Serum konstant, während bei den Warburgversuchen bereits eine signifikante Abnahme des Sauerstoffverbrauchs zu messen war.

Für das Nierenversagen nach Hämolyse wird neben einer neurocirculatorischen Durchblutungsstörung eine direkte nephrotoxische Wirkung von Hämoglobin diskutiert.

Die frühen Vorstellungen PFEIFFER's (1925) einer schweren allgemeinen Eiweißvergiftung leben in den Vorstellungen von REID u. PENFOLD (1946) wieder auf, die eine Affinität des Myoglobin und Hämoglobin zur Niere behauptet haben. Eine Trennung in der Betrachtungsweise von Ischämie und Nephrotoxizität wurde auch durch die Ergebnisse von OLIVER u. Mitarb. (1951) gefördert, die aufgrund der Lokalisation einer Schädigung am Nephron eine Trennung in ischämische und nephrotoxische Nierenschäden vorgeschlagen haben. In gleicher Weise haben BAKER u. DAWES (1964) sowie BARTOLO u. Mitarb. (1964) einseitig das freie Hämoglobin im Serum als Nephrotoxin angesprochen.

Im Gegensatz zu solch einseitiger Betrachtungsweise ist sowohl durch die Versuche von YUILLE u. Mitarb. (1945) als auch durch ZOLLINGER (1952) wahrscheinlich gemacht worden, daß zwischen Ischämie und Hämoglobinwirkung ein additiver Effekt sein könnte. So sei denkbar, daß eine schon geschädigte und deshalb nicht mehr voll funktionierende Niere durch Hämoglobin zusätzlich so geschädigt werden könnte, daß es aus dem Summationseffekt zum Nierenversagen kommt.

Angesichts dieser beiden pathogenetischen Mechanismen waren die bisherigen Tierversuche entweder darauf ausgerichtet, einseitig die Bedeutung der Ischämie zu prüfen (Zusammenfassung bei WALTHER 1968) oder den Einfluß von Hämoglobin oder Myoglobin tierexperimentell zu prüfen. Die ersten Versuche über die Wirkung von Hämo- oder Myoglobin gehen auf BYWATERS u. STEAD (1944) zurück, die

beobachtet hatten, daß beim Crush durch die Gewebszertrümmerung Myoglobin frei wird und als Chromoproteid in den Nierenkanälchen nachgewiesen werden kann. Sie injizierten Kaninchen freies Myoglobin und sahen danach eine Anurie mit Retention harnpflichtiger Substanzen nur dann, wenn gleichzeitig eine Extremitätenkompression am Versuchstier angelegt wurde. Als mögliche Ursache der vermuteten Toxizität des Myoglobins wurde das gegenüber dem Hämoglobin geringere Molekulargewicht angeschuldigt. Die von ihnen angenommene leichtere glomeruläre Filtration des Myoglobin ist heute nicht mehr aktuell, nachdem man die dimere Struktur des Hämoglobins kennt(BRAUN 1970, 1971).

Systematische Untersuchungen über die Nierenfunktion nach Hämo-und Myoglobininfusionen wurden in der Folgezeit von zahlreichen Arbeitsgruppen durchgeführt. Dabei kam es jeweils nach der Infusion von 1,8 g/kg einer Hämoglobinlösung zum Nierenversagen (LALICH 1948, 1949; BATOLO u. Mitarb. 1964, BURCK 1972, BURCK u.Mitarb. 1975), während bei verschiedenen Versuchstieren Hämoglobinlösungen in einer Menge von 0,8 - 1,4 g/kg die Nieren weder morphologisch noch funktionell schädigten (RABINER u.Mitarb. 1967, RELIHAN u. LITWIN 1972). Nach diesen Experimenten stand fest, daß es mit einer ausreichend hohen Dosis an Hämoglobin in jedem Falle gelingt, ein Nierenversagen zu erzeugen (BURCK u. Mitarb. 1975).

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Dosen war es insbesondere nach den Schlußfolgerungen von BAKER u. DAWES (1964) und von BURCK u.AUGST (1971) unwahrscheinlich, daß das Hämoglobin selbst nephrotoxisch sei. Viel-

mehr scheint das freie Hämoglobin einen Mechanismus ingang zu setzen, der seinerseits dann zur Nierenischämie und dann zum Nierenversagen führt. Wie es jedoch zu dieser Entwicklung kommt, ist bisher offen geblieben.

Als neues pathogenetisches Wirkprinzip wurde von BURCK u. Mitarb. (1975) sowie von EICHNER (1976) das Haptoglobin- Hämopexin- System diskutiert. Nach den modernen Vorstellungen des Abbaus von freiem Hämoglobin (BRAUN 1970, 1971, 1972) wird das freie Hämoglobin zunächst am Haptoglobin oder Hämopexin gebunden und anschließend vom RES eliminiert. Im Falle ungenügender Bindungskapazitäten kann jedoch auch zusätzlich Hämatin entstehen. Ein Abfall des Haptoglobin - Hämopexinbindungspotentials und eine damit verbundene unzureichende Elimination von freiem Hämoglobin könnte über die Bildung von Hämatin ein Nierenversagen ingang setzen, zumal bekannt ist, daß Hämatin tierexperimentell leicht ein akutes Nierenversagen machen kann (GESSLER 1962,1964). Da aber für die Tierexperimente mit Hämatin wiederum der Schock die Ursache für das Nierenversagen ist, würde letztlich auch beim Hämolyseversuch die Nierenischämie durch einen Schock zustande kommen. Hierfür sind bereits tierexperimentelle Resultate von BURCK u. AUGST (1971) vorgelegt worden.

Zusammenfassend wurde in der Pathogenese des akuten Nierenversagens bisher ausschließlich der Schock in den Vordergrund gestellt. Darüber hinaus unternahmen CORCORAN u.PAGE (1945), YUILLE u. Mitarb. (1945), PHILLIPS u. HAMILTON (1948) sowie ZOLLINGER (1952,1956)

den Versuch, einen inneren Zusammenhang zwischen Hämolyse einerseits und Schock andererseits in der Weise herzustellen, daß sie für "unterschwellige" Situationen eine Verstärkung beider Faktoren im Sinne eines "Kombinationseffektes" postulierten. Diese Kombinationstheorie sieht nicht mehr in den Einzelfaktoren das Hauptmoment in der Pathogenese des akuten Nierenversagens, sondern im Summationseffekt von Hämolyse und Schock. Im Einzelfall kann jeder der Faktoren bei genügend starker Intensität allein ein akutes Nierenversagen hervorrufen. In der Mehrzahl der von ZOLLINGER (1956) beobachteten Fälle von Hämo- bezw. Myolyse scheint jedoch erst durch eine gleichzeitige Nierenhypoxie das Nierenversagen ausgelöst worden zu sein.

Mit den Untersuchungen von BURCK u. AUGST (1971), AUGST (1972) u. EICHNER (1976) wurde die Kombinationstheorie insofern unterstützt, als eine direkte Nephrotoxizität des Hämoglobins alleine ausgeschlossen und für die Auslösung des akuten Nierenversagens eine Dosisabhängigkeit nachgewiesen worden ist. Die Zufuhr von 1,2 g Hb/kg als Hämoglobininfusion wurde folgenlos vertragen, während mit 1,8 g Hb/kg ein Nierenversagen mit allen typischen funktionellen und morphologischen Zeichen induziert werden konnte. Gleichzeitig mit diesem Nierenversagen war aber in der Schädigungsphase ein Blutdruckabfall gemessen worden, so daß als pathogenetischer Mechanismus auch dieser Situation eine Nierenischämie diskutiert werden mußte.

Auch für die hypoxische Schädigung der Niere im Sinne des Abklemmungsversuches kann eine direkte Korrelation zur Abklemmdauer als gesichert angesehen werden. Bei den eigenen Versuchen wurde eine Ischämie von 15 Minuten

von den Versuchskaninchen folgenlos vertragen. Bei den Versuchen von WALTHER (1968) wurde eine einmalige Ischämie der Rattenniere teilweise sogar bis zu 30 Minuten folgenlos vertragen. Schon seine Versuche legen nahe, daß im Zusammenwirken von Ischämie und Crush bei relativ geringer Ischämiezeit ein akutes Nierenversagen entsteht.

Ausgangspunkt der eigenen Untersuchungen war folglich die Überlegung, dass Hämoglobin in einer Dosierung von 1,2 g/kg allein nicht nephrotoxisch wirkt. Ferner hatten die eigenen Versuche ergeben, daß eine alleinige Abklemmdauer von 15 Minuten keine morphologischen oder funktionellen Zeichen eines Nierenversagens verursacht. Ziel dieser Untersuchungen war es, den kombinierten Effekt einer unterschiedlichen Ischämie mit einer unterschwelligen Hämoglobindosis zu kombinieren.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Kombination zweier unterschwelliger Faktoren durchaus im Sinne eines Kombinationseffektes zum Tragen kommt. So waren bereits bei 15 Minuten Ischämiezeit und 1,2 g Hb/kg die klassischen Zeichen des akuten Nierenversagens erkennbar. Insbesondere haben die Untersuchungen jedoch gezeigt, daß die zusätzliche Gabe von 1,2 g Hb/kg den jeweiligen Ischämieschaden auch nach Abklemmzeit von 30 und 45 Minuten erheblich verstärkt. Hier war allerdings in den Kontrollversuchen auch schon durch die Ischämie alleine eine typische Niereninsuffizienz entstanden. Dem Hämoglobin kam dabei dann nur noch ein additiver Effekt zu. Für alle Situationen war jedoch sowohl der Anstieg der harnpflichtigen Stoffe als auch

der morphologische Schaden und der Abfall des Sauerstoffverbrauchs im Warburgversuch erheblich, der Unterschied im Graduellen nicht so wesentlich. Damit haben diese Versuche die Vorstellungen eines Kombinationsschadens durch Ischämie und Hämoglobin im Sinne ZOLLINGERS (1952) unterstützt.

Die histologischen Veränderungen durch die Kombination von Ischämie und Hämoglobinämie bestanden vor allem aus den weiten Tubuluslichtungen mit flachen Tubulusepithelien, wie es vom akuten Nierenversagen des Menschen lange bekannt ist (BOHLE 1965, BOHLE u. JAHNECKE 1964). In der gesamten Literatur über morphologische Veränderungen beim akuten Nierenversagen von Tieren sind derartige ausgeprägte weite Tubuluslichtungen bisher noch nicht beschrieben worden (vergl.Abb.3 - 7). Das Ausmaß der weiten Tubuluslichtungen überschreitet auch das von BURCK (1966) beschriebene Maß. Zusätzlich wurden auch weite BOWMAN'sche Kapselräume gesehen (Abb.4), wie sie ebenfalls für das akute Nierenversagen des Menschen typisch sind (BURCK 1965). Nur bei längerfristiger Abklemmdauer kam es unter der Hämoglobininfusion auch zu ausgedehnten Nekrosen im Sinne der Nierenrinden- und Marknekrose, wie sie bisher von zahlreichen Autoren (BYWATERS u. BEAL 1941, BYWATERS u. STEAD 1944, LUCKE 1946, OLIVER 1953) als besonders charakteristisch herausgestellt worden sind, während SCHUBERT (1968) ausgedehnte Nekrosen nur in 5,7% von 140 Fällen mit akutem Nierenversagen gefunden hat.

Wie sehr die Zeitdauer der Ischämie die morphologischen Veränderungen prägt, geht aus Abb. 2 - 7 hervor. Nach einer Ischämiedauer von 15 Minuten sieht man nur ganz

vereinzelt hypoxische Vakuolen ohne weitere Veränderungen der Niere. Den stärksten Grad von Nekrosen in Rinde und Außenzone sahen wir dagegen nach einer Ischämiedauer von 45 Minuten und zusätzlicher Infusion von Hämoglobin (Tab.1). Auch diese morphologischen Befunde unterstreichen die Tatsache, daß der Kombination zweier Schädigungsfaktoren eine besondere Bedeutung zukommt.

Der Kombinationsschaden wird ebenso sichtbar bei der schädigungsbedingten Wassergehaltszunahme der Nieren. Schon BALTZER u. BOHLE (1964) hatten darauf hingewiesen, daß das akute Nierenversagen des Menschen mit einem erheblichen Zuwachs an Wasser in der Niere einhergeht. Bei unseren Versuchen war in allen Gruppen eine signifikante Zunahme des Wassergehaltes nachweisbar (Abb.9), wobei der höchste Schädigungsgrad mit einer Ischämiedauer von 45 Minuten und Hb-Infusion im Vergleich zu den Kontrollen den größten Zuwachs gezeigt hat. Daß diese Zunahme an Wasser eine Folge der Elektrolytumverteilung zwischen Nierenzellen und extrazellulärem Raum ist, wurde bereits früher tierexperimentell nachgewiesen( BURCK 1963). Diese Wassergehaltszunahme ist damit ebenfalls eine Folge des akuten Nierenversagens.

Bereits bei den früheren Untersuchungen mit Nierenstielabklemmungen, Dextran- oder Saccharoseinfusionen sowie den Tierexperimenten mit Hämoglobininfusion war neben dem Anstieg der harnpflichtigen Stoffe und dem typischen morphologischen Bild eines akuten Nierenversagens eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs der Niere im Warburgversuch nachgewiesen worden (BURCK 1967,

BURCK u. BALTZER 1969, BURCK u.PETRUCH 1966, 1967 a, 1969, BURCK u. AUGST 1971, AUGST 1972, BURCK u. Mitarb. 1975, EICHNER 1976). Auch dieses Zeichen des tierexperimentellen Nierenversagens ist in diesen Untersuchungen sichtbar geworden(Abb.17,18). Bei den Warburgversuchen ist aber der Sauerstoffverbrauch unter Bezug auf das Trockengewicht aussagekräftiger (Abb.18), da als Folge der Wassereinlagerung und der Nekrosen eine Verfälschung bei Berechnung auf das Feuchtgewicht möglich ist. Immerhin zeigen die Messungen, daß jeweils bei gleicher Abklemmdauer die Tiere mit Hämoglobininfusion eine stärkere Reduktion des Sauerstoffverbrauchs haben messen lassen. Insgesamt nahm aber auch der Sauerstoffverbrauch in Korrelation zur Abklemmdauer ab. Auch der Sauerstoffverbrauch unterstreicht den typischen Kombinationscharakter beider Faktoren, wobei die Intensität des Einzelfaktors (Ischämiedauer) ebenso die Schädigung verstärkt, wie der zusätzliche Schädigungsfaktor Hämoglobininfusion. Diese Untersuchungsergebnisse stehen im Gegensatz zu den Resultaten von REUBI u.Mitarb (1964), die bei der Schockniere keine Abnahme der Atmung festgestellt hatten.

Als Ursache für die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs kommer einerseits der Untergang von Nierenepithelien bei Nekrosen, andererseits der Ausfall der aktiven Transportmechanismen als Folge des Sauerstoffmangels in Betracht. So fehlte bei unseren Untersuchungen auch die natriumabhängige Atmungssteigerung bei einer Inkubation mit einer Natriumkonzentration von 350 mval/l, wie sie für die gesunde Niere als Folge des aktiven Natriumtransportes von ULLRICH u. PEHLING (1958) nach-

gewiesen worden war.

Entsprechend den heutigen Vorstellungen des akuten Nierenversagens ist von der Schädigung die Rinde offensichtlich stärker betroffen als das Mark. Dabei (vergl.Abb.1) zählt entsprechend unserer Warburgschnittechnik der aufsteigende Teil der HENLE'schen Schleife noch zur Rindenpräparation. Hier liegt der natriumabhängige Transportmechanismus (ULLRICH u. PEHLING 1958). So ist in der am stärksten befallenen Gruppe mit 45 Minuten Ischämie und Hb-Infusion die Reduktion des Sauerstoffverbrauches in der Rinde 11,6% stärker als in der Außenzone. Diese morphologische Differenzierung paßt durchaus zu den Vorstellungen, daß das akute Nierenversagen seinen Hauptschauplatz an der Rinde hat. Das Nierenmark ist jedoch von der Läsion nicht ausgeschlossen (vergl. BOHLE 1965, SCHUBERT 1968).

Nachdem die Nephrotoxizität des Hämoglobin ausgeschlossen worden war ( BURCK 1972, BURCK u. Mitarb.1975), war der pathogenetische Wirkungsmechanismus des Hämoglobin wieder offen. Da freies Hämoglobin direkt von Haptoglobin gebunden wird (BRAUN 1971), ergab sich die Frage, welche Rolle das Haptoglobin bei diesem Modellversuch des Transfusionszwischenfalls spielt. BURCK u.Mitarb. (1975) sowie EICHNER (1976) hatten dem Haptoglobin insofern eine Rolle in der Pathogenese dieses akuten Nierenversagens zuweisen können, als zumindest akut ein Haptoglobinverbrauch nach der Gabe von 1,8 g Hb/kg hatte nachgewiesen werden können. Damit schien es möglich, daß ein Teil des Hämoglobin nicht von Haptoglobin gebunden wird. Nach den Vor-

stellungen über den Abbau von freiem Hämoglobin (BRAUN 1971) ist es denkbar, daß in dieser Situation Hämatin entstehen kann. Kleine Dosen von Hämatin sind tierexperimentell geeignet, ein akutes Nierenversagen auszulösen (GESSLER 1962, 1964). Allerdings war bei den Versuchen von EICHNER (1976) bereits festgestellt worden, daß 1,2 g Hb/kg zwar zu einem Abfall der Haptoglobinkonzentration im Serum, jedoch nicht zu einem vollständigen Verbauch führen. Insbesondere war jedoch festgestellt worden, daß die Versuchstiere durch die Nembutalnarkose über einen Induktionsmechanismus schließlich am 6. Versuchstag einen höheren Haptoglobinspiegel hatten als zu Beginn. Diese Beobachtung wird durch diese Versuche bestätigt( Abb. 16, Tab. 2). Sämtliche Versuchstiere hatten am 2. und 3. Versuchstag einen höheren Haptoglobinspiegel im Serum als zu Versuchsbeginn. Offensichtlich ist es durch diese Versuchsanordnung zu einer vermehrten Haptoglobinbildung in der Leber gekommen.

EICHNER (1976) hat aufgrund seiner Versuche geschlossen, daß der Haptoglobinanstieg lediglich Folge der Narkose ist. Nembutal gehört zur Gruppe jener Barbiturate, die eine Enzyminduktion in der Leber verursachen (REMMER 1961, REMMER u. MERKER 1963). Damit kann den Haptoglobinmessungen dieser Versuchsserie für die Pathogenese des akuten Nierenversagens keine besondere Bedeutung beigemessen werden.

Ohnehin haben die Kaninchen im Verhältnis zum Menschen mit einem mittleren Haptoglobinspiegel von 30 mg% einen sehr niedrigen Wert (Normalwerte des Menschen nach

BRAUN 1971: 56 - 160 mg%). Da wir in den Versuchen keinen signifikanten Abfall, insbesondere jedoch keinen völligen Verbrauch des Haptoglobins messen konnten, dürfte eine Hämatinbildung in diesen Versuchen wenig wahrscheinlich sein. Damit ist die Rolle des Haptoglobinsystems bei dem durch Hämolyse ausgelösten akuten Nierenversagen wieder infrage gestellt. Welches pathogenetische Prinzip durch die Hämoglobininfusion ingang gesetzt wird, bleibt weiterhin offen.

Damit unterstützen diese Versuche zunächst prinzipiell die Vorstellungen einer kombinierten Schädigung von Ischämie und Hämoglobin. Dabei hängt der Schädigungsgrad von der Intensität beider Faktoren ab. Die alleinige Ischämiedauer von 15 Minuten ist ebenso wenig geeignet, ein akutes Nierenversagen auszulösen wie die alleinige Infusion von 1,2 g Hb/kg. Beide zusammen führen jedoch bereits zum Vollbild des Nierenversagens. Eine Steigerung der Ischämiedauer bedeutet eine graduelle Zunahme des Nierenschadens. Beide Faktoren allein können hingegen dann ein Nierenversagen verursachen, wenn sie einen Schwellenwert überschritten haben. Dieser Schwellenwert liegt beim Hämoglobin im Bereich von 1,8g/kg und beim Ischämieschaden der Kaninchenniere bei einer Abklemmzeit von 30 Minuten. Dabei wurde allerdings nicht untersucht, ob bei zunehmender Ischämiedauer auch geringere Hämoglobindosen bereits potenzieren. Da dies in der Praxis wichtig sein kann, wäre eine Versuchsanordnung mit steigenden Abklemmzeiten und fallenden Hämoglobinmengen interessant, obwohl auch hierdurch kein Beitrag zum bisher ungeklärten Pathomechanismus geleistet würde.

Aus unseren Untersuchungen folgt für die Praxis, daß in allen Fällen einer ischämischen Vorschädigung der Niere als Folge von Schock, Trauma, Operationen etc. peinlich jedes Hämolyserisiko vermieden werden sollte. Ferner ist bei Krankheitsbildern mit einer potenziell verminderten Nierendurchblutung und dem Nachweis von Hämo- oder Myoglobin im Serum das therapeutische Bemühen auf die Vermeidung eines akuten Nierenversagens zu richten.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

1.) An 61 Kaninchen wurde untersucht, in welcher Weise die Kombination von Nierenischämie und Infusion von heterologem, stromafreiem Hämoglobin ein tierexperimentelles akutes Nierenversagen induziert. Dazu wurden beide Nierenstiele in Narkose 15, 30 oder 45 Minuten abgeklemmt und anschließend 1,2 g freies Hämoglobin pro kg/KG infundiert. Die Versuchstiere wurden verglichen mit einer entsprechenden Nierenischämie und dem gleichen Volumen einer physiologischen Kochsalzlösung sowie mit unbehandelten Kontrollen.

2.) Die Nierenschädigung im Sinne eines akuten Nierenversagens wurde geprüft durch Messung der harnpflichtigen Stoffe im Serum, durch Messung des Sauerstoffverbrauchs im Warburgversuch, durch Messung des Haptoglobinspiegels im Serum, durch Messung des Wassergehaltes der Nieren und durch histologische Untersuchung.

3.) Histologisch wurden mit Ausnahme der Tiere mit einer Abklemmdauer von 15 Minuten in allen anderen Gruppen charakteristische Zeichen des akuten Nierenversagens in Form von weiten Tubuluslichtungen, abgeflachten Tubulusepithelien, weiten BOWMAN'schen Kapselräumen, Zellvakuolisierungen und schließlich ausgedehnten Nekrosen in Rinde und Mark gefunden. Im Extremfall war es zur völligen Nierenrinden- oder Marknekrose gekommen. Das Ausmaß der histologischen Veränderungen korreliert zur Abklemmdauer. In jedem Fall ist der histologische Schaden durch die Hämoglobininfusion wesentlich verstärkt worden im Vergleich zu der einfachen Ischämie.

4.) Parallel zu den morphologischen Schäden nahmen die harnpflichtigen Stoffe im Serum signifikant zu. Die Laborwerte korrelierten eng mit der Schwere des histologischen Schadens. In jedem Fall lagen die Werte der entsprechenden Gruppen mit Hb-Infusion signifikant über den Werten der Gruppe mit Kochsalzinfusion.

5.) Der Sauerstoffverbrauch im Warburgversuch zeigte einen maximalen Abfall in der Nierenrinde um 67% und in der Außenzone um 56%. Der Sauerstoffverbrauch der Tiere mit Hämoglobininfusion lag in jedem Fall niedriger als nach Kochsalzinfusion. Eine natriumabhängige Atmungssteigerung bei den Versuchstieren war nicht nachweisbar. Auch die reine Ischämie von 15 Minuten ohne Hämoglobininfusion zeigte schon eine signifikante Abnahme des Sauerstoffverbrauchs.

6.) Der Haptoglobinspiegel im Serum stieg bei allen Versuchstieren an. Hier war eine Korrelation zur Schwere des histologischen oder funktionellen Schadens nicht nachweisbar. Der Haptoglobinanstieg wird als Folge einer Enzyminduktion durch die Nembutalnarkose verstanden.

7.) Aus den Versuchen wird geschlossen, daß für die Kaninchenniere die kritische Abklemmdauer 15 Minuten beträgt. Im Zusammenwirken mit Ischämie und Hämoglobininfusion kommt es auch bei dieser Abklemmdauer bereits zum Nierenversagen. Die Hämoglobininfusion führt in jedem Fall zu einem stärkeren Nierenschaden als die reine Ischämie. Die Versuche sprechen für die Auffassung, daß unterschwellige patho -

genetische Faktoren im Zusammenwirken ein Nierenversagen induzieren können. Die Vorstellungen eines Kombinationsschadens aus Ischämie und Hämolyse als Ursache eines akuten Nierenversagens werden gestützt.

8.) Die Nierenschädigung aus der Kombination von Ischämie und Hämoglobininfusion ist das einzige bisher bekannte Tiermodell, durch das morphologisch die weiten Tubuluslichtungen und weiten BOWMAN'schen Kapselräume erzeugt werden, die für das akute Nierenversagen des Menschen als charakteristisch gelten.

## VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AUGST, I. : Zur Struktur und Funktion der Kaninchenniere nach Infusion von heterologem Hämoglobin.
Med.Inaug.Diss.Tübingen (1972)

BAKER,C,S.B. and R.L.DAWES: Experimental hemoglobinuric nephrosis.
J. Path.Bact. 87, 49 - 56 (1964)

BAKER,S.L. and E.C. DODDS: Obstruction of the renal tubules during the excretion of hemoglobin.
Brit.J. exp.Path. 6, 247-260 (1925)

BALTZER,G. und A.BOHLE: Über den Wassergehalt der Niere bei akutem Nierenversagen.
Frankf.Z.Path.73. 463- 468 (1964)

BATOLO,D.,P.CALAPSO e C.INFERRERA : Richerche istochimiche ed ultrastrutturali sul rene da emoglobinuria sperimentale.
Arch.de Vecchi Anat.Path. 43,419-434(1964)

BEAL,D.,E.G.L.BYWATERS,R.H.R.BELSEY and J.A.R.MILES: A case of crush injury with renal failure.
Brit.Med.J.1941/1, 432-434

BOHLE,A. : Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.
Verh. dtsch.Ges.Path.49,56-66 (1965)

BOHLE,A.und J.JAHNECKE : Vergleichende histometrische Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen.
Klin. Wschr. 42, 1 - 12 (1964)

BONHARD,K. : Synthese, Struktur und Funktion des Hämoglobins.
Hrsg.Martin u.Nowicki S.285 Lehmann: München (1971)

BORST, M. : Pathologisch-anatomische Erfahrungen über Kriegsverletzungen.
Sammlg.Klin.Vorträge (Volkmann)735,328(1917)

BRAUN,H.J. : Pathologische und klinische Bedeutung des Haptoglobins und Hämopexins im menschlichen Serum.
Med.Habil-Schrift Tübingen (1970)

BRAUN, H.J. : Eigenschaften und Funktion menschlicher Serumproteine bei intravasaler Hämolyse.
Dtsch.Med.Wschr. 96, 595-600 (1971)

BRAUN, H.J. : Eigenschaften und Funktion des Menschlichen Haptoglobins.
Blut XXIV 1-5 (1972)

BRAUN, H.J. : Die klinische Bedeutung des Haptoglobins.
Blut XXIV 73-77 (1972)

BRAUN,S.R.,F.R.Weiss and J.R.Keller: Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivates: a role in the genesis of acute tubular necrosis.
J.exp.Med. 131, 443 (1970)

BREDAUER,C. : Pathologische Befunde bei Verschütteten im Kriege.
Med.Ing.Diss.München 1920

BRUN,C.,C.CRONE and H.G.DAVIDSEN: Renal interstitial pressure in normal and in anuric man: bases on wedged renal vein pressure.
Proc.Soc.exp.Biol.a.Med.91,199-202 (1956)

BUCHBORN,E. und H.EDEL: Akutes Nierenversagen.
In: Handbuch Inn.Med.Hrsg.von Schwiegk.
5.Auflage Band 8/2 Seite 942-1083.

BURCK,H.C. : Die Zellschwellung als Folge des passiven Wasserwechsels.
Virchows Arch.path.Anat.336,326-349(1963)

BURCK,H.C. : Zur Morphogenese des akuten Nierenversagens.
In: Aktuelle Probleme der Nephrologie.
Hrsg.Krück,S.630. Springer: Berlin-Heidelberg (1966)

BURCK, H.C. : Der Funktionszustand einzelner Nierenschnitte nach einstündiger Ischämie und Wiederdurchblutung.
Kongr.Bericht 67, Tagg.Nordwestd.Ges.Inn. Med., Hrsg.J.Jakob,S.51. Hanseat.Verlagskontor: Lübeck (1967)

BURCK, H.C. : Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen und beim akuten Tod.
Klin.Wschr. 45, 1208-1216 (1967)

BURCK, H.C. : Die Bedeutung funktioneller und morphologischer Nierenschäden beim akuten Nierenversagen und nach Ischämie für die Dialysebehandlung.
Ärztl.Forschung 21, 271-279 (1967)

BURCK, H.C. : Das akute Nierenversagen.
Diagnostik 3, 279-282 und 322-324 (1970)

BURCK, H.C. : Histologische Technik.
3. Auflage Thieme: Stuttgart (1973)

BURCK, H.C. und I.AUGST : Tierexperimenteller Beitrag zum Nierenversagen durch Hämoglobin.
In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz. IV.Symp.in Innsbruck (1971) S. 304-317. Bindernagel: Friedberg (1971)

BURCK, H.C. Und J.BALTZER: Structure and funktion of renal cortex and medulla after infusion of low molecular dextran.
Abstract.S.275, IV.Intern.Congr.Nephrology, Stockholm (1969)

BURCK, H.C., G.EICHNER und T.SEDLACZEK: Das akute Nierenversagen nach Hämoglobin-Infusion mit und ohne Erythrocytenstromata am Kaninchen.
Res.exp.Med. 166, 79-94 (1975)

BURCK, H.C. und F.PETRUCH: Struktur und Funktion der geschädigten Außenzone nach Ischämie als Beitrag zum akuten Nierenversagen. Arch.Klin.Med.212, 313-326 (1966)

BURCK, H.C. : Tierexperimenteller Beitrag zur allgemeinen Pathologie des akuten Nierenversagens. Arch.Klin.Med. 214, 1-19 (1967 a )

BURCK, H.C. : Natrium-abhängige Atmungsänderung der Nierenrinde und -Außenzone und der Leber in vitro. Klin.Wschr. 45, 1216-1219 (1967 b)

BURCK, H.C. : Renal lesions after the intramuscular injection of glycerol in the study of acute renal failure. In: Progress in Nephrology.Hrsg.G.Peters und F.Roch-Ramel S.217-223,Springer: Heidelberg (1969)

BYWATERS,E.G.L.: Ischemic muscle necrosis, crushing injury, traumatic edema, crush syndrome, traumatic anuria, compression syndrome type of injury seen in air raid casualities following burial beneath debris. J.A.M.A.124, 1103-1109 (1944)

BYWATERS, E.G.L. and D. BEALL: Crush injuries with impairment of renal function. Brit.med.J. 1941/1, 427-432

BYWATERS, E.G.L. and I.K.STEAD : Production of renal failure following injection of solutions containing myohaemoglobin. Quart.J.Exp.Physiol.33, 53-70 (1944)

CARRIERE,S., C.C.C.THORBURN, O.MORCHOE and A.C.BARGER: Intrarenal distribution of blood flowing in dogs during hemorrhagic hypotension. Circulation Res. 19, 167-179 (1966)

CORCORAN,A.C. and I.H.PAGE: Renal damage from ferroheme pigments. Tex.Rep.Biolog.Med.3, 528-544 (1945)

DEUTSCH, W. : An improvement of warburg's method for cutting tissue slices for respiratory experiments.
J.Phys.London 87, 56 (1936)

EICHNER.G. : Die Bedeutung des Haptoglobins beim akuten Nierenversagen des Kaninchens nach stromahaltigen oder stromafreien Hämoglobininfusionen.
Med. Inaug.Diss.Tübingen (1976)

EIGLER,J. : Klinische Probleme der akuten Nierenin-suffizienz.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.80, 583-594 (1974)

GESSLER,U. : Die Frage der Entstehung der akuten Anurie.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.67,577-580 (1962)

GESSLER,U. : Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.70,668-670 (1964)

HERDMAN,J.P. : Management of acute renal failure.
Brit.J.exp.Path.31,806-808 (London 1950)

HERDMAN,J.P. and N.T.Jaco: The effect of renal artery constriction on the renal blood flow.
American Journal of surgery 80,405-409
New York (1950)

HERDMAN, J.P. : Renal circulation in experimental hydronephrosis.
Brit.J.Urol.22, 52-55 (1950)

HESSE,E und A.FILATOV: Neue praktische Ausblicke auf die Möglichkeit der Behandlung des hämolytischen Schocks bei der Bluttransfusion im Lichte experimenteller Forschung.
Forschung.Zbl.Chir.59 III,2674-2680 (1932)

HESSE.E. und A.FILATOV : Experimentelle Untersuchungen über das Wesen des hämolytischen Schocks bei der Bluttransfusion und die therapeutische Beeinflussung desselben.
(Z.ges.exper.Med.86,211-230 (1933))

JAYLE,M.F. : Pricipes technique de dosage et étude clinique de l'haptoglobine.
Ann.Biol.Clin. 1, 2-18 (1943)

KABOTH,U : Vergleichende funktionelle und morphologische Untersuchungen an der ischämisch geschädigten Rattenniere.
Z.ges.exp.Med.138, 561-580 (1965)

KOSLOWSKI, L.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Morphologie des Crush-Syndroms.
ZBL.allg.Path.path.Anat.87, 49-74 (1951)

KRAMER,K. : In: 'Shock, Hrsgb.K.D.Bock,S.134, Springer: Berlin (1962)

KREBS,H.A. : Body size and tissue respiration.
Biochem.biophys.Acta (Amst.)4, 249 (1950)

MINAMI,S. : Über Nierenveränderungen nach Verschüttung.
Virchow's Archiv f.path.Anat.245,246-267 (1923)

LUCKE,B. : Lower nephron nephrosis. Milit.Surg. 99,371-396 (1946)

MUNCK, O. : Renal circulation in acute renal failure.
C.C.Thomas,Springfield (1958)

MUNCK,O.,J.LADEFOGED and F.PEDERSEN : Distribution of blood flow in the kidney in acute renal failure.
In: Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens, S. 1-7, Hrsgb.Gessler,U.,K.Schröder und H.Weidinger , Thieme:Stuttgart (1971)

NYMAN,M. : Über Haptoglobinbestimmung im Serum, Normalkonzentration und Verhältnis zu Smithies Serumgruppen.
Clin.Chim. Acta 3, 111-113 (1958)

OLIVER,J. : Correlation of structure and functions and mechanism of recovery on acute tubular necrosis.
Amer.J.Med. 15, 535-557 (1953)

OLIVER,J., M.MAC DOWELL and A.TRACY : Pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxis injury.
Renal ischemie, nephrotoxic damage and ischemuric episode.
J.Clin.Invest.30, 1307-1439 (1951)

PETER,K. : Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere.
Gustav-Fischer Verlag Jena (1909)

PETRUCH,F. : Vergleichende Untersuchungen an Nierenrinde und -mark nach Saccharoseapplikation, Ischämie und Vergiftung als Beitrag zur Frage der Zellschädigung bei der sogenannten osmotischen Nephrose.
Med.Inaug.Diss.Tübingen (1968)

PFEIFFER,H. : Die Eiweißzerfallsvergiftungen.
Krankheitsforschung Leipzig 1 ,407-444 (1925)

PHILLIPS,R.A. and P.B.HAMILTON: Effects of renal ischemia in dogs.
II.Effects of 20,60 and 120 minutes of renal ischaemia on glomerular and tubular function.
Amer.J.Physiol.152, 523-530 (1948)

PHILLIPS,R.A.,V.P. DOLE,P.B.HAMILTON,K.EMERSON jr.R.M.ARCHIBALD and D.D.von SLYKE : Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function of dogs.
Amer.J.Physiol. 145,314-336 (1946)

PONFICK,E. : Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.
Virchows Arch.path.Anat.62,273-335 (1875)

RABINER,S.F.,J.R.HELBER,H.LOPAS and L.H. FRIEDMAN :Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander.
J.exp.Med. 126, 1127-1142 (1967)

REID,R.,J.B.PENFOLD and R.N.JONES: Anuria treated by renal decapsulation and peritoneal dialysis.
Lancet 2, 749-753 (1946)

RELIHAN,M. and M.S. LITWIN: Effects of stroma- free hemoglobin solution on clearande rate and renal function.
Surgery 71, 395-399 (1972)

REMMER, H. : Drug tolerance. CIBA Fond.Symp.Enzymes and Drug. Action. S.276 (1962)

REMMER,H.und H.J.MERKER: Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Reticulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal).Klin.Wschr. 41,276-283 (1963)

REUBI,F. : La signification de la préssion intrarénale en pathologic médicale.
Schweiz.Med.Wschr. 86, 385 - 390 (1956)

REUBI,F., N.GOSSWEILER and R.GÜRTLER: Acute renal failure.
Hrsgb.S.Shaldon,S,64,Blackwell,Oxford (1964)

SARRE,H. und A.MÖNCH : Funktionelle und morphologische Veränderungen der Niere durch chronischen Nierenreiz.
Z.ges.exp.Med. 117, 49-95 (1951)

SCHUBERT,G.E.: Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.
Ergebn.Path.49, 1-112 (1968)

TRUETA,J.,A.E.BARCLAY,P.M.DANIEL,K.J.FRANKLIN and M.M.L.Prichard: Studies of the renal circulation.
Springfield: Thomas 1947

ULLRICH,K. und G.PEHLING: Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch der äußeren Markzone der Niere.
Pflügers Arch.ges.Phys. 267, 207-217 (1958)

WALTHER ,W.D. : Das Verhalten der proximalen und distalen Tubuli während der postischämischen Niereninsuffizienz.
Verh.dtsch. Ges.Path.184-188 (1964)

WALTHER,W.D. : Tierexperimentelle intravitale und postmortale Untersuchungen der normalen Niere, der postischämischen Nephrose und der Crushniere.
Erg.Path. 49 ,113 (1968)

YUILLE,C.L., M.A.GOLD and E.G. HINDS : Hemoglobin precipitation in renal tubules; study of it's causes and effects.
J.Exp.Med.82, 361-374 (1945)

WUILLE,C.L.,J.F.STEINMANN, P.E.HAHN and W.F.CLARK : The tubular factor in renal hemoglobin excretion. J.exp.Med. 74, 197-202 (1942)

ZAK,G.A.,C.BRUN and H.W.SMITH :Mechanism of formation of osmotically concentrated urine during antidiuretic state. J.Clin.Invest. 333, 1064-1074 (1954)

ZOLLINGER,H.U.: Anurie bei Chromoproteidurie. Thieme Stuttgart (1952)

ZOLLINGER,H.U.: Die Niere bei Chromoproteinurie. Schweiz.med.Wschr. 382, 138 (1956)

# L E B E N S L A U F

Am 15.6.1950 wurde ich, Frank Neumann, als Sohn des stud. med. Horst Neumann und seiner Ehefrau Gisela, geb. Sieslack, in Sindelfingen / Württemberg geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Herrenberg (1957-1961) trat ich im April 1961 in den naturwissenschaftlichen Zug des Albert-Schweitzer-Gymnasiums in Leonberg ein.

Nachdem mein Stiefvater, Dr.med. H.E. Clausen im Alter von 47 Jahren 1966 unerwartet verstorben war, kehrten meine Mutter und ich nach Herrenberg zurück, wo ich am Schickhardt-Gymnasium im Juni 1969 die Reifeprüfung bestand.
Im Sommersemester 1970 begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und legte dort 1971 die naturwissenschaftliche und 1972 die ärztliche Vorprüfung ab.
Das gesamte vorklinische und klinische Studium absolvierte ich in Tübingen und schloß am 14.1.1976 mit dem Staatsexamen ab.
Nach abgeschlossener Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 8.März 1977 meine Approbation als Arzt.